

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris

CZU: 618.3-06:616-008.6(043.2)

OLEINIC Vera

PREECLAMPSIA ȘI ROLUL FACTORILOR DE PREDICȚIE ÎN
TRIMESTRUL TREI DE SARCINĂ

321.15 - OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE

Teză de doctor în științe medicale

Chișinău, 2025

Teza a fost elaborată în cadrul Departamentului Obstetrică și Ginecologie, Disciplina Obstetrică, Ginecologie și Reproducere Umană al USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

Conducător științific:

Friptu Valentin

dr. hab. șt. med., prof. univ.



Membrii comisiei de îndrumare:

Bologan Ion

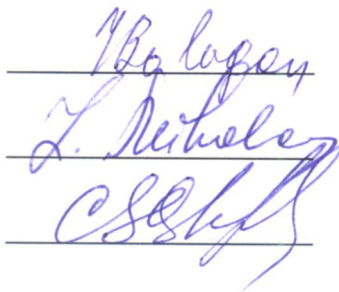
dr. șt. med., conf. univ.

Mihalcean Luminița

dr. șt. med., conf. univ.

Ostrofeț Constantin

dr. șt. med., conf. univ.



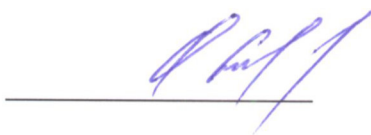
Susținerea va avea loc la data de 28 mai 2025, ora 14:00, în incinta USMF „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 204, în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 10.04.2025 (proces-verbal nr.58).

Componenta Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Cernețchi Olga

dr. hab. șt. med., prof. univ.



Membrii:

Friptu Valentin

dr. hab. șt. med., prof. univ.



Referenți oficiali:

Sofroni Dumitru

dr. had. șt. med., prof. univ.

Iliadi-Tulbure Corina

dr. șt. med., conf. univ.

Marian-Pavlenco Angela

dr. șt. med., conf. univ.

Ostrofet Constantin

dr. șt. med., conf. univ.

Petrov Victor

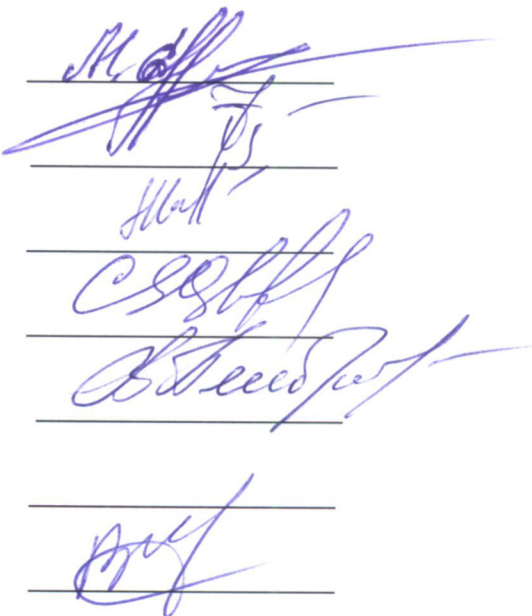
dr. șt. med., conf. cercet.

Butureanu Ștefan

dr. șt. med., prof. univ.

Autor

Oleinic Vera



CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR.....	4
INTRODUCERE	6
1. ROLUL BIOMARKERILOR ÎN PREZICEREA PREECLAMPSIEI	12
1.1. Preeclampsia – o problemă actuală în obstetrica contemporană.....	12
1.2. Factorii de risc, etiopatogenia și complicațiile preeclampsiei	15
1.3. Metodele de predicție a PE.....	21
1.4. Semnificația velocimetriei Doppler în arterele uterine la gravidele cu risc de preeclampsie	26
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE.....	29
2.1. Caracteristica generală a cercetării: grupul de cercetare, etapele și designul studiului	29
2.2. Metodele de examinare clinică și paraclinică	32
3. PARTICULARITĂȚILE CLINICE, ANAMNESTICE ȘI EVOLUTIVE LA GRAVIDELE CU PREECLAMPSIE	37
3.1. Stabilirea particularităților clinico-evolutive ale sarcinii la gravidele cu preeclampsie în trimestrul trei de sarcină	37
3.2. Evaluarea indicilor paraclini în preeclampsie în trimestrul trei de sarcină	43
4. PROGNOSTICUL PREECLAMPSIEI LA GRAVIDELE CU FACTORI DE RISC ÎN TRIMESTRUL TREI DE SARCINĂ	47
4.1. Analiza particularităților clinico-evolutive la gravidele cu și fără preeclampsie în trimestrul trei de sarcină.....	47
4.2. Evaluarea factorilor de risc ce contribuie la apariția preeclampsiei în trimestrul trei de sarcină	61
5. PARTICULARITĂȚILE PARACLINICE ȘI INDICII VELOCIMETRIEI DOPPLER LA GRAVIDELE INCLUSE ÎN STUDIU	71
5.1. Aprecierea nivelului indicilor HIF-1a, IL-6 și indicilor velocimetriei Doppler a arterelor uterine.....	71
5.2. Analiza corelațiilor dintre HIF-1a, IL-6 și indicii velocimetriei Doppler	86
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE.....	97
CONCLUZII	102
RECOMANDĂRI PRACTICE.....	103
BIBLIOGRAFIE	104
ANEXELE 1-80	115
Anexa 81. Analiza corelațiilor dintre HIF, IL și indicatorii de velocimetrie	135
ANEXELE 82-87	137
Anexa 88. Statistica descriptivă pentru caracteristica pe loturi a evoluției sarcinii și a datelor examinărilor în ambele loturi ale cercetării	139
Anexa 89. Formular de chestionar pentru analiza pacienților	141
Anexa 90. Matricea corelațională între HIF-1a, IL-6 și indicatorii de velocimetrie.....	146

<i>LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE</i>	<i>147</i>
<i>DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII</i>	<i>150</i>
<i>CV autorului</i>	<i>151</i>

LISTA ABREVIERILOR

ALAT	alaninaminotransferaza
ASAT	aspartataminotransferaza
ACOG	Colegiul American de Obstetrică și Ginecologie
ADMA	dimetilarginina asimetrică
AO	artera ombelicală
ACM	artera cerebrală medie
BCC	boala cardiacă congenitală
BCF	bătăile cordului fetal
CHD	boala cardiacă congenitală
COC	contraceptive oral combinate
DIU	dispozitiv intrauterin
ET-1	endotelina 1
HTA	hipertensiune arterială
HIF	factor indus de hipoxie
IL-6	interleukina 6
IMC	indicele de masă corporală
LDH	lactat dehidrogenaza
NO	oxidul nitric
NOS	oxid nitric sintetaza
NICE	Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire
OCT	tomografia cu coerență optică
PE	preeclampsie
PES	preeclampsie severă
PEN	preeclampsie neseveră
PCR	raportul proteină/creatinină
PRES	sindromul de encefalopatie progresivă reversibilă
PIGF	factorul de creștere placentar
PI	indicele pulsatil
PAMP	patternuri moleculare asociate patogeniilor
PES	preeclampsie severă
PEN	preeclampsie neseveră
RCF	retenție de creștere a fătului
RI	indicele de rezistență
SRD	detașări grave de retină

SCM	spitalul clinic municipal
SDD	depozite drusenoide subretiniene
S/D	raportul sistolă/diastolă
sEng	endoglină solubilă
MCC	maladia cardiacă congenitală
TNF-a	factorul de necroză tumorală
TGF-β	factor de creștere transformator-β
TA	tensiune arterială
TNF	factorul de necroză tumorală
USG	ultrasonografie
USMF	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
VEP	potențialele evocate vizuale
VEGF	factorul de creștere a endoteliului vascular
VCAM-1	molecula de adeziune a celulelor vasculare-1
VHL	complexul von Hippel-Lindau.

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța temei abordate

Preeclampsia (PE) rămâne o problemă actuală în obstetrica contemporană și poate complica 2-8% din toate sarcinile. PE este un sindrom clinic compus din HTA și proteinurie și/sau simptome clinice de afectare a organelor-țintă și/sau disfuncție placentară severă apărute după a 20-a săptămână de gestație. Hipertensiunea arterială (HTA) în sarcină reprezintă creșterea tensiunii arteriale sistolice peste 140 mm Hg și/sau a celei diastolice peste 90 mm Hg, determinate de 2 ori la interval de cel puțin 4 ore sau la constatarea valorilor TA sistolice egale cu sau mai mari de 160 mm Hg și/sau a TA diastolice egale cu sau mai mari de 110 mm Hg, la o singură evaluare [6, 12, 36].

PE poate fi subclasificată în:

1. PE cu debut precoce (cu naștere la $< 34 + 0$ săptămâni de gestație);
2. PE în sarcina prematură (cu naștere la $< 37 + 0$ săptămâni de gestație);
3. PE cu debut tardiv (cu naștere la $\geq 34 + 0$ săptămâni de gestație);
4. PE la termen (în sarcina matură) (cu naștere la $\geq 37 + 0$ săptămâni de gestație);
5. PE postpartum (PE care este diagnosticată pentru prima dată în intervalul de timp între 48 de ore după naștere până la 6 săptămâni postnatale) [7, 12, 42].

Mai multe studii au abordat problema factorilor de risc pentru PE, și anume: vârsta înaintată a mamei, femeile de rasă neagră și obezitatea maternă, care sunt asociate cu un risc mai mare de PE postpartum. Vârsta > 35 de ani s-a demonstrat în mod repetat a fi asociată cu un risc de aproximativ 2 ori mai mare pentru PE postpartum, un risc crescut de până la 7 ori este asociat cu indicele de masă corporală crescut $> 40 \text{ kg/m}^2$ [84, 102].

Spre deosebire de PE antepartum, PE postpartum nu pare să fie mai frecventă în rândul femeilor primipare. PE postpartum se dezvoltă mai frecvent în rândul femeilor cu antecedente de tulburare hipertensivă într-o sarcină anterioară [13, 75, 117].

Creșterea indicelui de masă corporală (IMC) este asociată pozitiv cu un risc crescut de PE. Femeile cu un IMC înainte de sarcină de 35 kg/m^2 sau mai mult au un risc cu 30% mai mare de a dezvolta PE. Asocierea dintre obezitate și PE este îngrijorătoare, având în vedere că obezitatea crește rapid în rândul femeilor din întreaga lume. În plus, obezitatea maternă împreună cu factorii circulanți, cum ar fi acizii grași neesterificați, pot contribui la acumularea excesivă de lipide în placentă. Acest lucru poate interfera cu dezvoltarea placentară, inclusiv invazia trofoblastului și angiogeneza, precum și transportul de nutrienți între mamă și făt, ducând la creșterea stresului oxidativ și a inflamației la interfața materno-fetală [9, 55].

Deși PE este diagnosticată prin semne clinice materne (hipertensiune arterială și proteinurie), afectarea fătului se poate manifesta ca restricție de creștere fetală, iar un subgrup de

nou-născuți poate prezenta trombocitopenia sau neutropenia. Nou-născuții mamelor cu PE au fost raportați recent că au dilatare a arterei coronare drepte și expresie crescută a moleculei de adeziune a celulelor vasculare 1 (VCAM-1) în arterele ombilicale. Deși modificările în artera coronară dreaptă sunt tranzitorii, descendenții mamelor cu PE sunt expuși riscului de boli cardiovasculare pe termen lung și de dezvoltare a tulburărilor cu deficit de atenție/hiperactivitate [33, 51].

Mecanismele patologice exacte care au ca rezultat dezvoltarea PE sunt necunoscute. Patogenia este multifactorială, rezultată dintr-o interacțiune a factorilor genetici, de mediu și a placentății anormale. Etiologia genetică a PE este evidentă prin riscul crescut de boală la pacienții cu antecedente familiale de PE, cu dovezi epidemiologice actuale de origine atât maternă, cât și paternă, iar influența mediului este evidentă prin contribuția statutului socio-economic, greutatea corporală, paritatea etc. [18, 59, 81, 86].

Hipertensiunea arterială poate fi considerată un răspuns adaptiv al placentei lezate, care semnalează mamei nevoia de a menține perfuzia, acest lucru se realizează prin creșterea debitului cardiac matern [33, 84].

Calcularea riscului de dezvoltare a PE este efectuată la termenul 11-14 săptămâni de gestație. Medicul de familie va efectua calcularea riscului în baza criteriilor clinice și a valorilor tensiunii arteriale medii (TAM). Determinarea unui risc înalt impune supravegherea sarcinii de către medicul specialist obstetrician-ginecolog, recomandarea unor vizite antenatale suplimentare celor de rutină după a 28-a săptămână de gestație (o dată în două săptămâni) și administrarea profilactică a 150 mg de Acidum acetylsalicylicum. Gravidele la care se va determina un grad de risc intermediar vor fi referite la medicul specialist obstetrician-ginecolog – riscul va fi recalculat utilizând valorile medii ale PI DAUt. Se va lua în considerare încorporarea valorii PlGF în calcularea riscului PE [13].

ACOG afirmă că managementul ambulator este o opțiune pentru femeile diagnosticate cu hipertensiune gestațională sau PE fără caracteristici severe. Spitalizarea până la naștere este recomandată celor cu boală severă (leziuni ale organelor sau hipertensiune arterială severă) și celor care nu pot fi supuse unei monitorizări ambulatorii stricte. Nașterea este recomandată la 37 de săptămâni de gestație pentru femeile cu hipertensiune gestațională și PE fără caracteristici severe și la 34 de săptămâni de gestație pentru femeile cu PE cu caracteristici severe. Indicațiile pentru nașterea înainte de termen includ TA severă necontrolată, cefalee, tulburări de vedere, accident vascular cerebral, infarct miocardic, hemoliza crescută a enzimelor hepatice, sindromul HELLP, agravarea disfuncției renale, edem pulmonar, eclampsie sau suferință fetală (cum ar fi testarea fetală anormală sau flux diastolic invers în artera ombilicală) [87, 96].

În acest context, identificarea celor mai precise metode de predicție a PE și efectuarea unei profilaxii adecvate rămâne sarcina principală în obstetrică. O combinație a factorilor de risc

materni personali, efectuarea ecografiei Doppler a arterelor uterine, în asociere cu investigarea biomarkerilor specifici pentru PE, ne poate oferi o mai mare acuratețe în depistarea precoce a gravidelor cu risc de a dezvolta PE [73, 77].

Teza finală vine cu o soluție de optimizare a managementului în PE, pentru prevenirea complicațiilor severe, și anume identificarea factorilor de risc materni personali, a parametrilor clinici și biochimici care pot fi implicați în etiopatogenia PE, a mecanismelor care stau la baza dezvoltării acestei afecțiuni și identificarea soluțiilor terapeutice care ar putea fi implementate în practica clinică pentru a îmbunătăți prognosticul în PE.

Studiul elucidează factorii etiologici, precum și metodele eficiente de predicție a PE, pentru a putea întreprinde măsuri cât mai precoce. Metodele de predicție a PE stau la baza îmbunătățirii prognosticului PE. Rezultatele obținute în urma studiului efectuat ne permit să putem afirma că indicii HIF-1a, IL-6 și Doppler ai arterelor uterine pot fi considerați markeri relevanți pentru a prezice PE și pot fi recomandați pentru utilizare în practica medicală.

Scopul studiului. Evaluarea rolului factorilor de predicție a PE în trimestrul trei de sarcină, pentru optimizarea managementului și îmbunătățirea prognosticului materno-fetal.

Obiectivele studiului:

1. Stabilirea particularităților anamnestice și evolutive ale sarcinii la gravidele cu PE în trimestrul trei de sarcină.
2. Evaluarea factorilor de risc ce contribuie la apariția PE în trimestrul trei de sarcină.
3. Aprecierea nivelului indicilor HIF-1a, IL-6, indicilor Doppler ai arterelor uterine și stabilirea interrelației acestora în prezicerea PE.
4. Stabilirea algoritmului de conduită pentru gravidele cu risc de a dezvolta PE.

Metodologia generală a cercetării. Cercetarea a fost efectuată la Departamentul de Obstetrică și Ginecologie din cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”, IMSP SCM „Gheorghe Paladi”, AMT Buiucani și Laboratorul de Biochimie al IP USMF „Nicolae Testemițanu” în perioada 2018–2023 și prevede toate etapele cercetării. Cercetarea a fost aprobată pozitiv de Comisia de Etică a Cercetării a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 22 din 08.04.2019).

Tema tezei a fost aprobată în cadrul ședinței Catedrei de Obstetrică, Ginecologie și Reproducere Umană (proces-verbal nr. 8 din 21.01.2019) și în cadrul Seminarului Științific de Profil 321.15 – Obstetrică și ginecologie (proces-verbal nr. 3 din 16.04.2019).

Rezultatele studiului au fost discutate și aprobate în cadrul ședinței Disciplinei Obstetrică, Ginecologie și Reproducere Umană (proces-verbal nr. 8 din 29.02.2024) și în cadrul Seminarului Științific de Profil 321.15 – Obstetrică și ginecologie (proces-verbal nr. 11 din 17.04.2024).

Noutatea științifică a rezultatelor obținute

Prin analiza detaliată a factorilor de risc personali și medicali asociați PE, precum și a evoluției sarcinii, cercetarea a contribuit la înțelegerea complexității acestei afecțiuni. Această abordare ne-a permis identificarea factorilor de risc și a demonstrat rolul biomarkerilor HIF-1a, IL-6 și interrelația acestora cu indicii Doppler ai arterelor uterine în prezicerea PE. Realizarea algoritmului de conduită pentru prezicerea PE reprezintă o contribuție în practica medicală, pentru a preveni apariția complicațiilor severe materno-fetale.

Problema științifică rezolvată în teză constă în determinarea rolului biomarkerilor HIF-1a, IL-6 și indicilor Doppler ai arterelor uterine în dezvoltarea PE, iar rezultatele acestei cercetări confirmă relevanța studiului.

Semnificația teoretică a lucrării

Rezultatele studiului extind baza teoretică pentru utilizarea biomarkerilor în prezicerea PE. Au fost stabilite nivelurile-prag pentru HIF-1a (> 300 pg/ml) și IL-6 ($> 15,08$ pg/ml), care împreună cu parametrii Doppler (PI) ai arterelor uterine modificați sunt asociate cu un risc crescut de apariție a PE. În baza rezultatelor obținute a fost realizat algoritmul de conduită pentru prezicerea PE în al treilea trimestru de sarcină.

Valoarea aplicativă a lucrării

Aplicarea algoritmului propus, care constă în identificarea factorilor de risc materni, nivelul seric crescut al HIF-1a ($> 320,65$ pg/ml) și IL-6 ($> 15,08$ pg/ml), indicele velocimetriei Doppler (PI) a arterelor uterine patologic ne permit identificarea gravidelor cu risc de a dezvolta PE. Astfel, performanța acestor biomarkeri este necesară pentru predicția PE în trimestrul trei de sarcină.

Aprobarea rezultatelor științifice

Rezultatele au fost prezentate și discutate în cadrul Congresului dedicat Aniversării a 75-a de la înființarea USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2020), Conferinței „Zilele Spitalului Elena Doamna” (Iași, 2023), Conferinței Științifice Anuale (Chișinău, 2023). În baza materialelor tezei au fost publicate 9 lucrări științifice.

Sumarul compartimentelor tezei

Lucrarea este expusă pe 103 de pagini tehnoredactate cu următoarea structură: cuprins, anotare, lista abrevierilor, introducere, analiza bibliografică la tema tezei, materiale și metode de cercetare, rezultate proprii expuse în 3 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale, bibliografie ce include 120 de surse naționale și internaționale, 44 de figuri, 6 tabele, 90 de anexe.

În compartimentul **Introducere** este descrisă actualitatea temei, sunt formulate scopul și obiectivele tezei, noutatea științifică, importanța teoretică și practică a studiului. Evaluarea datelor din literatura de specialitate confirmă actualitatea temei în scopul identificării gravidelor cu risc

de PE, care pot fi supuse unor investigații suplimentare pentru a evita dezvoltarea complicațiilor severe cauzate de PE.

În **Capitolul 1 – Rolul biomarkerilor în prezicerea preeclampsiei** – a fost realizată o sinteză a literaturii naționale și internaționale, care descrie cele mai recente date privind subiectul studiat în teză, au fost selectate publicații legate de studiul factorilor de risc, patogeneza și rolul markerilor biochimici și ultrasonografici în predicția PE. PE este o problemă actuală în obstetrica contemporană, iar sarcina principală rămâne predicția PE, astfel că de-a lungul anilor se studiază diverse soluții ușor de realizat, inofensive și cu specificitate și sensibilitate crescută. Acest complex de examinare poate include evaluarea factorilor de risc materni personali și aprecierea nivelului unor biomarkeri și a datelor USG cu Doppler, care pot fi aplicate atât în PE cu debut precoce, cât și în PE cu debut tardiv.

Capitolul 2 – Materiale și metode de cercetare – prezintă materialele și metodele de cercetare, grupurile de studiu, criteriile de includere și excludere, designul cercetării și etapele cercetării. Au fost descrise și metodele de cercetare, care au inclus: examenul clinic (date din anamneză, examenul obiectiv) și paraclinic (ex.: USG cu Doppler, IL-6, HIF-1a). A fost realizat un studiu prospectiv, de cohortă, în perioada 2018–2023, în baza avizului favorabil al Comisiei de Etică a Cercetării a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (procesul-verbal nr. 22 din 08.04.2019). Au fost aplicate următoarele metode de colectare a datelor: metoda analitică, metoda comparației, metoda observației. Metoda analitică a fost aplicată pentru studiul rolului biomarkerilor în predicția și diagnosticarea PE. Metoda observației statistice a studiat rolul HIF-1a, IL-6 și indicilor Doppler pe arterele uterine. Datele au fost colectate prin: investigarea și extragerea informațiilor din documentele medicale. Pentru prelucrarea informațiilor obținute a fost folosită metoda statistică. Datele colectate au fost procesate prin intermediul softului RStudio (rstudio-com.netlify.app) și IBM SPSS Statistics, versiunea 26.

Capitolul 3 – Particularitățile clinice, anamnestică și evolutive la gravidele cu preeclampsie – conține 2 subcapitole: 3.1. Stabilirea particularităților clinico-evolutive ale sarcinii la gravidele cu PE în trimestrul trei de sarcină și 3.2. Evaluarea indicilor paraclinici în PE în trimestrul trei de sarcină. În acest capitol s-a efectuat un studiu retrospectiv descriptiv, a fost descrisă evoluția sarcinii și nașterii la gravidele cu PE severă și neseveră, cu evaluarea anamnezei gravidelor, a afecțiunilor extragenitale prezente, cu justificarea necesității efectuării studiului prospectiv.

Capitolul 4 – Prognosticul preeclampsiei la gravidele cu factori de risc în trimestrul trei de sarcină – conține subcapitole 4.1. Analiza particularităților clinico-evolutive la gravidele cu și fără PE în trimestrul trei de sarcină și 4.2. Evaluarea factorilor de risc ce contribuie la apariția PE în trimestrul trei de sarcină. Acest capitol reflectă rezultatele studiului prospectiv; loturile de studiu

au fost analizate din punctul de vedere al aspectelor clinico-evolutive ale gravidelor cu PE, al datelor generale despre participantele la studiu, al datelor anamnestice și al analizei factorilor personali de risc pentru PE a gravidelor. Examinând datele anamnestice ale gravidelor din ambele loturi, putem selecta pacientele care au prezentat factori de risc pentru PE, astfel alegând gravidele care ulterior pot fi supuse screeningului de laborator și imagistic pentru PE.

Capitolul 5 – Particularitățile paraclinice și indicii velocimetriei Doppler la gravidele incluse în studiu – este format din 2 subcapitole: 5.1. Aprecierea nivelului indicilor HIF-1a, IL-6 și indicilor velocimetriei Doppler a arterelor uterine și stabilirea interrelației acestora în prezicerea PE și 5.2. Analiza corelațiilor dintre HIF-1 α , IL-6 și indicii velocimetriei Doppler; au fost studiate particularitățile indicilor paraclinici și indicilor examinării USG cu Doppler pentru gravidele incluse în studiu. S-au realizat corelații statistice între parametrii descriși în teză, au fost determinate sensibilitatea și specificitatea pentru indicii HIF-1a și IL-6 ca metodă de predicție a PE.

Compartimentul **Sinteza rezultatelor obținute, concluzii și recomandări practice** cuprinde sinteza datelor obținute în urma cercetării efectuate, concluziile formulate și recomandările practice. În urma studiului prospectiv s-a constatat că rata sarcinilor complicate de PE rămâne la un nivel ridicat, acest lucru putând fi explicat prin faptul că în prezent nu există metode eficiente și precise pentru a prezice apariția PE, crescând astfel riscul de apariție a PE și a complicațiilor acesteia. În baza analizei datelor obținute în studiu a fost elaborat un algoritm de conduită pentru predicția PE în trimestrul trei de sarcină.

Cuvinte-cheie: preeclampsie, markeri de predicție, trimestrul trei de sarcină, USG Doppler.

1. ROLUL BIOMARKERILOR ÎN PREZICEREA PREECLAMPSIEI

1.1. Preeclampsia – o problemă actuală în obstetrica contemporană

PE este o tulburare hipertensivă în timpul sarcinii și reprezintă de la 2% până la 8% din complicațiile legate de sarcină la nivel mondial, fiind responsabilă de decesele materne în proporție de la 9% până la 26% în țările cu venituri mici și 16% în țările cu venituri mari. PE este un sindrom clinic compus din HTA și proteinurie și/sau simptome clinice de afectare a organelor-țintă și/sau disfuncție placentară severă apărute după a 20-a săptămână de gestație. Hipertensiunea arterială (HTA) în sarcină reprezintă creșterea tensiunii arteriale sistolice peste 140 mm Hg și/sau a celei diastolice peste 90 mm Hg, determinate de 2 ori la interval de cel puțin 4 ore sau la constatarea valorilor TA sistolice egale sau mai mari de 160 mm Hg și/sau a TA diastolice egale sau mai mari de 110 mm Hg, la o singură evaluare [12, 26].

Societatea Internațională pentru Studiul Hipertensiunii în Sarcină definește PE ca hipertensiune arterială de novo $\geq 140/90$ mm Hg la sau după 20 de săptămâni de gestație, însoțită de prezența proteinuriei sau dovezi de insuficiență de organ matern sau restricție de creștere fetală. Standardul de aur pentru diagnosticarea proteinuriei ca criteriu pentru PE a fost 300 mg într-o colectare de urină de 24 de ore. Recent, un raport proteină-creatinină în urină (PCR) de 30 mmol/ml sau mai mult a fost recomandat ca o metodă de diagnostic mai ușoară și echivalentă [17, 32, 56, 98, 102].

PE severă este definită ca tensiunea arterială sistolică de 160 mm Hg sau tensiune arterială diastolică de 110 mm Hg, combinată cu cel puțin unul dintre următoarele simptome: restricție de creștere a fătului, simptome cerebrale sau vizuale, edem pulmonar, insuficiență cardiacă, afectare a funcției hepatice (niveluri ale transaminazelor hepatice crescute cel puțin de două ori), insuficiență renală (excreție de proteine din urină ≥ 2 g/24 h sau creatinina $> 1,1$ mg/dL), hipoalbuminemie și trombocitopenie (trombocite < 100 k /ml) [42, 57].

Prezența proteinuriei a fost în mod tradițional verificată prin testarea țije și confirmată prin teste suplimentare de laborator folosind urină de 24 de ore. Anterior, colectarea urinei în 24 de ore a fost considerată standardul de aur pentru confirmarea proteinuriei, dar are mai multe probleme: necesită timp, necesită refrigerare, probele sunt adesea incomplete [70].

Prin urmare, după un test cu țijă pozitiv, se recomandă utilizarea fie a raporturilor albumină / creatinină (A:Cr), fie proteină / creatinină (P:Cr) pentru a cuantifica proteinuria. Atât testele P:Cr, cât și A:Cr se corelează semnificativ cu proteinuria detectată în urina de 24 de ore [32, 73, 113].

Deși PE apare în general după săptămâna 20 de sarcină, au fost raportate cazuri cu simptome precoce (înainte de săptămâna 20) și tardive (în primele 6 săptămâni după naștere) [45, 71, 98].

- HTA în sarcină este definită la ridicarea TA sistolice ≥ 140 mm Hg și/sau a celei diastolice ≥ 90 mm Hg, determinate de 2 ori la interval de cel puțin 4 ore sau la constatarea valorilor TA sistolice ≥ 160 mm Hg și/sau TA diastolice ≥ 110 mm Hg, într-o singură evaluare.

- Hipertensiune severă: TA diastolică ≥ 110 mm Hg, TA sistolică ≥ 160 mm Hg. Existența HTA severe va fi confirmată la un interval scurt de timp (minute), pentru a iniția tratamentul antihipertensiv.

Proteinuria este definită ca excreția a peste 300 mg de proteină în 24 de ore sau ca raportul proteină/creatinină mai mare sau egal cu 0,3 (măsurate ambele în mg/dl) [12, 81, 65].

Clasificarea stărilor hipertensive în sarcină:

Hipertensiune arterială cunoscută înainte de sarcină sau diagnosticată în primele 20 de săptămâni de gestație:

1. Hipertensiune cronică
 - A. Esențială
 - B. Secundară
2. Hipertensiunea „de halat alb”
3. Hipertensiune mascată [81, 89].

Hipertensiune arterială care apare de novo la sau după 20 de săptămâni de gestație (hipertensiuni induse de sarcină):

1. Hipertensiune gestațională tranzitorie
2. Hipertensiunea gestațională
3. PE de novo sau suprapusă hipertensiunii cronice.

Hipertensiunile arteriale preexistente sarcinii:

Hipertensiune cronică – hipertensiune arterială cunoscută până la sarcină sau HTA detectată până la 20 de săptămâni de gestație.

Hipertensiunea izolată de cabinet sau hipertensiunea „de halat alb” se referă la HTA (≥ 140 / 90 mm Hg) detectată în cabinetul medical / clinică, dar cu valori normale ale tensiunii arteriale acasă sau la serviciu ($< 135/85$ mm Hg) [58, 89, 107].

Hipertensiunile arteriale induse de sarcină:

Hipertensiunea gestațională tranzitorie este hipertensiunea care apare în trimestrul II sau III al sarcinii. Hipertensiunea gestațională tranzitorie este, de obicei, detectată în clinică, dar apoi se rezolvă la măsurările repetate ale TA, cum ar fi cele luate pe parcursul mai multor ore de așteptare într-o secție UPU sau unitate de evaluare de zi.

Hipertensiunea gestațională este hipertensiune de novo persistentă care se dezvoltă la sau după a 20-a săptămână de gestație în absența proteinuriei sau a altor semne de PE la o femeie normotensivă anterior [12, 65, 74].

PE este hipertensiunea gestațională asociată cu cel puțin una dintre următoarele stări cu debut la sau după a 20-a săptămână de gestație:

- Proteinurie
- Alte disfuncții ale organelor materne, inclusiv:
 - Leziune renală acută (creatinină $\geq 90 \mu\text{mol} / \text{L}$ sau $\geq 1 \text{ mg} / \text{dL}$);
 - Afectare hepatică (transaminaze crescute, de exemplu, ALT sau AST $> 40 \text{ UI} / \text{L}$) cu sau fără dureri în epigastru/sub rebordul costal drept, greață și vomă;
 - Complicații neurologice (eclampsie, dereglări de conștiință, orbire, accident vascular cerebral, clonus, cefalee severă persistentă, dereglări de vedere);
 - Edem pulmonar;
- Complicații hematologice (trombocitopenie sub $150.000 / \mu\text{L}$, sindrom CID, hemoliză).
- Disfuncție utero-placentară (restricția creșterii fetale (RCF), dezechilibru angiogenic, flux patologic la Doppler ombilical sau deces antenatal) [12, 57].

PE este asociată cu risc de boală cardiovasculară maternă crescut în viitor. Femeile cu antecedente de PE au un risc de patru ori mai mare pentru hipertensiune arterială cronică în comparație cu o sarcină fiziologică, în ciuda faptului că nu există un diagnostic de hipertensiune arterială înainte de sarcină [64].

Cu toate acestea, hipertensiunea postpartum poate să rămână nedetectată în acest grup cu risc ridicat, deoarece până la 18% dintre femeile cu PE cu caracteristici severe au hipertensiune „mascată” la un an postpartum. Colegiul American de Obstetrică și Ginecologie (ACOG) recomandă evaluarea tensiunii arteriale în clinică la 7-10 zile după naștere la femeile cu PE, vizita și modalitățile de monitorizare a TA în afara clinicii nu sunt standard pentru supravegherea TA postpartum. Perioada postpartum este o oportunitate pentru detectarea și gestionarea noilor diagnostice de hipertensiune la femeile cu PE [31, 64, 90, 98].

Având în vedere prejudiciul clinic semnificativ mai mare cauzat de PE severă în comparație cu PE ușoară, diagnosticul precis și recunoașterea PE severe sunt foarte importante pentru a îmbunătăți prognosticul matern și perinatal [61, 83, 98, 113].

Potrivit Societății Internaționale pentru Studiul Hipertensiunii în Sarcină, coexistența hipertensiunii gestaționale și a restricției de creștere fetală identifică PE fără a fi nevoie de alte semne de afectare a organelor materne. În timp ce restricția de creștere fetală cu debut precoce și PE sunt adesea strict asociate, incidenta PE scade considerabil de la restricția de creștere fetală prematură precoce (39-43%) la restricția de creștere fetală prematură târziu (9-32%) și în final la restricția de creștere fetală la termen (4-7%). Mecanismele placentare și cardiovasculare diferite stau la baza acestei tendințe: restricția de creștere fetală izolată are leziuni vasculare placentare mai puțin frecvente decât restricția de creștere fetală asociată cu PE, în plus, restricția de creștere

a fătului prematur și la termen tardiv prezintă modele diferite de debit cardiac matern și rezistență vasculară periferică în comparație cu PE [22, 47, 63, 73].

1.2. Factorii de risc, etiopatogenia și complicațiile preeclampsiei

Factorii de risc pentru PE

Pe măsură ce clinicienii încearcă să gestioneze mai bine acest val în creștere a PE, au fost identificați o serie de factori de risc care reflectă natura complexă a PE, aceștia includ: hipertensiunea cronică, afecțiuni cardiovasculare preexistente, boală renală cronică, sindrom antifosfolipidic, boli vasculare de collagen (de ex., lupus), diabet preexistent, vârsta < 18 ani sau > 40 ani [10, 18, 78].

Un studiu efectuat de Suksai M. și coaut., 2022, cu scopul de a stabili un model multivariabil de evaluare a riscului pentru predicția PE a evidențiat că factorii de risc semnificativi au fost vârsta ≥ 40 de ani, obezitatea, sarcina multifetală, antecedentele de PE, intervalul între sarcini > 10 ani, nuliparitatea, boala renală, hipertensiunea arterială cronică, boala autoimună [96].

Mai multe studii au abordat factorii de risc pentru PE postpartum, au relevat o suprapunere similară cu factorii de risc pentru PE cu debut antepartum. Vârsta mai înaintată a mamei, rasa neagră și obezitatea maternă sunt asociate cu un risc mai mare de PE postpartum. Vârsta > 40 ani s-a dovedit în mod repetat a fi asociată cu un risc crescut de aproximativ 2 ori pentru PE postpartum, un risc crescut de până la 7,7 ori asociat cu indicele de masă corporală crescut, femeile de culoare au un risc de 2 până la 4 ori mai mare de PE postpartum în comparație cu femeile din alte rase. Spre deosebire de PE antepartum, PE postpartum nu pare să fie mai frecventă în rândul femeilor primipare. PE postpartum se dezvoltă mai frecvent în rândul femeilor cu antecedente de tulburare hipertensivă într-o sarcină anterioară [75, 84, 102, 117].

Creșterea indicelui de masă corporală (IMC) este asociată cu un risc crescut de PE. Femeile cu un IMC crescut înainte de sarcină au un risc mai mare de a dezvolta PE. Asocierea dintre obezitate și PE este îngrijorătoare, având în vedere că obezitatea crește rapid în rândul femeilor din întreaga lume. În plus, obezitatea maternă împreună cu factorii circulanți, cum ar fi acizii grași neesterificați, pot contribui la acumularea excesivă de lipide în placentă. Acest lucru poate interfera cu dezvoltarea placentară, inclusiv invazia trofoblastului și angiogeneza, precum și transportul de nutrienți între mamă și făt, ducând la creșterea stresului oxidativ și a inflamației la interfața materno-fetală. Aceste leziuni placentare caracterizează adesea sarcinile cu PE. Localizarea multor factori proinflamatori, inclusiv factorul de necroză tumorală (TNF)- α și interleukina (IL)-6 în țesutul adipos a condus la înțelegerea faptului că obezitatea prezintă o stare de inflamație sistemică de grad scăzut. Legătura dintre obezitatea maternă și PE se presupune că implică celule imune din țesutul adipos al mamei și din placentă, contribuind la afectarea placentăției [9, 46, 55, 116].

Factori de risc intrapartum:

Nașterea prin cezariană crește riscul de PE postpartum de la 2 până la 7 ori în comparație cu nașterea vaginală, constatare făcută în mai multe studii. Femeile care primesc volume mai mari de cristaloizi în timpul travaliului și nașterii pot deplasa mai mult lichid în compartimentul interstițial și, ulterior, pot avea mai multe șanse de a dezvolta supraîncărcare de volum și hipertensiune atunci când lichidul este remobilizat în spațiul intravascular după naștere [42].

Având în vedere rolul efectului patern în PE, se recomandă ca primipaternitatea să fie luată în considerare în continuare în calculul general al riscului de PE. Femeile cu noi parteneri ar trebui, de asemenea, considerate nulipare, deoarece schimbarea partenerului crește riscul de PE pentru femeile fără antecedente de PE [11, 23, 25, 40].

Etiopatogenia PE

Înțelegerea fiziopatologiei PE a evoluat semnificativ în ultimele decenii, recunoscând că disfuncția endotelială și inflamația sistemică, cu un dezechilibru angiogenic asociat, sunt ipotezele-cheie ale acestei afecțiuni. În epoca actuală, unde nu a fost dezvoltat până acum niciun tratament unic pentru această afecțiune obstetricală, prevenirea PE și predicția precoce sunt cea mai utilă abordare clinică pentru a reduce povara. Deși majoritatea episoadelor de PE apar la femeile nulipare sănătoase, identificarea condițiilor clinice specifice care cresc riscul de PE oferă o oportunitate de îmbunătățire a rezultatelor prin acționarea asupra factorilor potențial reversibili și, de asemenea, contribuie la o mai bună înțelegere a acestei enigme fiziopatologice [15, 49, 71, 93, 79].

Fiziopatologia PE este complexă, placentă anormală duce la ischemie placentară. Ischemia are ca rezultat eliberarea în circulație a factorilor induși de hipoxie, care sunt atât angiogenici, cât și antiangiogenici și scad oxidul nitric și hidrogenul sulfurat circulant. Acest lucru duce la disfuncție endotelială ulterioară, hipertensiune arterială, vasodilatație, proteinurie și hemoliza trombocitelor/globulelor roșii [30, 67, 96, 111].

PE este caracterizată prin grade variabile de perfuzie placentară incorectă, cu eliberare de factori solubili în circulație. Acești factori cauzează leziuni endoteliale vasculare materne, ceea ce duce la hipertensiune arterială și leziuni multiorganice. Boala placentară poate provoca restricții de creștere intrauterină a fătului și nașterea de feți morți [30, 35, 59, 77].

Cauzele multiple implicate în etiologia PE și eclampsiei sunt reprezentate în **Figura 1** [46].

PE cauzată de disfuncția placentară, care se dezvoltă în general înainte de 34 de săptămâni de gestație, apare din dezvoltarea vasculară anormală a placentei și transformarea inadecvată a arterelor spiralate materne pentru a furniza în mod adecvat nutrienții placentei și fătului. PE care se dezvoltă după 34 de săptămâni și postpartum apare din interacțiunile dintre o placentă normală

și factorii de risc cardiovasculari materni, cum ar fi hipertensiunea arterială, boala renală, supraponderalitatea și diabetul [19, 37].

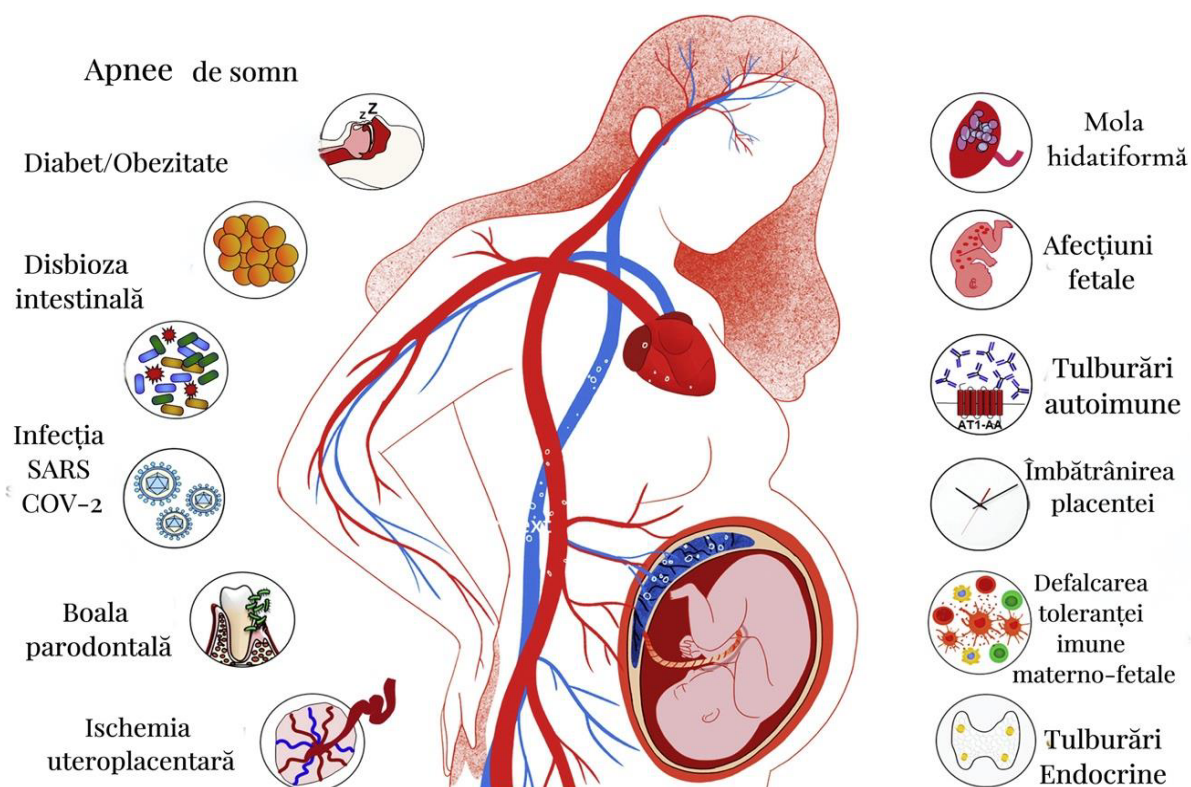


Figura 1. **Cauze implicate în etiologia PE** [46]

PE de origine placentară nu se exclude reciproc și există o suprapunere a factorilor de influență. Anumiți micronutrienți au proprietăți antioxidante și antiinflamatorii, iar deficiențele dietetice pot contribui la o placentă deficitară. Răspunsurile adaptive la malnutriția maternă includ reglarea transportatorilor de nutrienți specifici și a fluxului sangvin, prin urmare, se presupune că nutriția maternă este asociată cu dezvoltarea PE [53, 86].

Leziunile vasculare și endoteliale rezultă din procese declanșate de placentă și vasculogeneză anormală, care au ca rezultat eliberarea de factori anti-angiogeni, endoteline și autoanticorpi agoniști în circulația maternă. Acest proces duce în consecință la inflamație, hipoxie și stres oxidativ, cu vasospasm și leziuni endoteliale care apar în vasele feto-placentare [65].

Există dovezi că evenimentele care conduc la suferință maternă sunt declanșate de scăderea perfuziei utero-placentare rezultate din invazia anormală a citotrofoblastelor. O fază inițială asimptomatică în timpul primului trimestru de gestație este larg acceptată ca patogeneza PE, care este caracterizată printr-o invazie deficientă a trofoblastului și tulburare de refacere a arterei spiralate, malnutriție placentară, rezultând hipertensiunea arterială și proteinuria. Mai mult,

interfața materno-fetală se manifestă prin supraactivare inflamatorie și disfuncție endotelială, placentă astfel având un rol vital în patogeneza PE [65, 94, 114].

S-a admis recent că PE poate proveni din inadaptarea cardiacă maternă mai degrabă decât din problema placentară primară. Deoarece boala cardiacă congenitală (BCC) este asociată cu o adaptare redusă la nevoile hemodinamice ale sarcinii, se presupune că femeile cu BCC au un risc crescut de PE [21, 65, 95].

Potențialele evocate vizuale (VEP) au fost utilizate pentru a determina efectul PE asupra vederii corticale chiar și fără simptome vizuale. Un studiu realizat de Brusse și coaut. în 2018 a evaluat VEP, comparând pacientele gravide cu hipertensiune cronică, PE sau tensiune arterială normală, dintre care majoritatea nu prezentau simptome vizuale. Ei au descoperit că latența și amplitudinea VEP au scăzut la mamele normotensive și nu s-au schimbat pe parcursul sarcinii. În același timp, pacienții cu PE, în special PE severă, au avut o latență VEP mai mare și au fost afectați de modificări ale tensiunii arteriale. Această schimbare nu a fost apreciată la mamele hipertensive cronice. Acest mic studiu poate indica modificări cerebrale care sunt proeminente la pacienții cu PE chiar și fără simptome vizuale [28, 54, 88].

În conformitate cu teoria predominantă care explică de ce modificările hipertensive afectează preferențial căile cerebrale posterioare, circulația cerebrală anterioară conține semnificativ mai multă inervație simpatică decât circulația cerebrală posterioară. Astfel, atunci când există modificări bruște ale presiunii lichidului intraarterial, circulația posterioară este mai lentă în răspunsul său fiziologic. PE poate duce la modificări bruște ale tensiunii arteriale. Acesta este, probabil, motivul pentru care până la o treime dintre pacienții cu PE care au simptome neurologice s-a dovedit a avea PRES (sindrom de encefalopatie progresivă reversibilă) [88, 92, 92].

Studii recente au relevat patologia intraoculară în PE cu și fără simptome vizuale în plus față de bolile specifice. mai mult, date semnificative identifică modificări corioretinale care pot fi recunoscute în baza examenului imagistic și oftalmoscopic [82].

Retina are circulație dublă și este alimentată anterior de vascularizația intraretinală, în timp ce retina posterioară este alimentată de circulația coroidală. Studiile retinei sunt în cea mai mare parte comparative, iar fiziopatologia bolii la pacienții cu PE este limitată la corelarea cu alte boli și studii observaționale care utilizează echipamente imagistice. Din acest motiv, nu există studii asupra specimenelor histopatologice din retinele pacienților cu PE. Fotografia de fund de ochi și tomografia cu coerență optică (OCT) a pacienților cu retinopatie hipertensivă și a pacienților cu PE au arătat că ambele seturi de pacienți dezvoltă detașări grave de retină (SRD), depozite drusenoide subretiniene (SDD) și anomalii vasculare coroidale în rate similare și care nu se pot distinge clinic [82, 88].

Mecanismele fiziopatologice specifice depind de cauza patologiei. Modificările vasculare retiniene nu sunt de rutină în sarcinile necomplicate, dar între 40-100% dintre sarcinile complicate de PE prezintă anomalii vasculare retiniene, îngustarea vaselor, vasospasme sau ocluzie. Măsurătorile calibrului arterelor retiniene arată că pentru fiecare creștere cu 10 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice, volumul luminal al arterelor retiniene scade cu 1,9 μm . În ciuda dovezilor anterioare de exsudate, hemoragii retiniene, hemoragii vitroase, analizele OCT prospective recente ale pacienților cu PE arată că aceste constatări retiniene nu sunt asociate cu măsurătorile tensiunii arteriale la acești pacienți. Datele din aceste studii arată că modificările fundului de ochi sunt legate de modificările structurii vasculare, spre deosebire de cele induse de hipertensiune arterială. Terapia pentru PE poate provoca, de asemenea, tulburări de vedere [51, 88].

Deși tensiunea arterială trebuie controlată în PE, scăderea rapidă a tensiunii arteriale poate agrava simptomele vizuale. Deficiența vizuală și orbirea sunt reversibile, majoritatea patologiilor oculare fiind observate în PE. În studiile postpartum, majoritatea pacienților care au prezentat simptome vizuale de PE și-au revenit complet. Cu toate acestea, studiile longitudinale ale pacienților cu PE au arătat modificări permanente ale microvasculaturii retiniene și ale substanței albe cerebrale. Studiile pe termen lung au demonstrat, de asemenea, un risc crescut de boli structurale și vasculare retiniene. Pacienții cu PE au un risc de 5,3 ori mai mare de dezlipire traccională de retină, o creștere de 8,5 ori a retinopatiei non-diabetice și diabetice și de 3,7 ori a riscului de rupturi de retină mai târziu în viață. S-a demonstrat că modificările vasculare retiniene persistă cel puțin șase ani după naștere [29, 51, 88].

Pacienții cu PE au prezentat o incidență crescută a leziunilor substanței albe și a patologiei cerebrale postpartum. Distribuția leziunilor într-un studiu mic a arătat diferențe semnificative sub aspect statistic în localizarea leziunilor de substanță albă atunci când se compară pacienții cu și fără PE și eclampsie. Pacienții cu PE care prezentau leziuni ale substanței albe au avut o incidență de 100% a leziunilor frontale și cea mai mare rată a leziunilor temporale ale substanței albe. Pacienții cu eclampsie au reprezentat prevalența leziunilor parietale ale substanței albe. Pacienții cu antecedente de eclampsie au raportat morbiditate vizuală semnificativă din cauza acestor leziuni ale substanței albe [41, 72].

Starea de hipercoagulabilitate dezvoltată în timpul sarcinii este inițiată de factorii placentari și progresează în starea protrombotică în PE când placenta este supusă leziunilor ischemice și oxidative. Cauza stării protrombotice induse de PE este multifactorială, implicând nu numai factori placentari, ci și afecțiuni materne, care includ predispoziție genetică, afecțiuni medicale preexistente și afecțiuni dobândite în timpul sarcinii. Endoteliopatia este patologia primară a PE și contribuie la starea protrombotică prin inducerea dereglării coagulării, trombocitelor și liganzilor adezivi. Pacienții cu sarcini necomplicate se confruntă cu o stare de hipercoagulare legată de

deshidratare, hemoconcentrare și niveluri de factor de coagulare puternic reglate și riscul de a suferi un accident vascular cerebral este de trei ori mai mare decât la femeile care nu sunt însărcinate [115].

Deși incidența accidentului vascular cerebral este mult mai scăzută la femeile de vârstă reproductivă, 7,7% dintre decesele legate de sarcină din Statele Unite sunt cauzate de accidente vasculare cerebrale, iar la nivel mondial acest număr variază între 2,7 și 20% din sarcini. PE și eclampsia cresc ulterior riscul de accident vascular cerebral hemoragic și ischemic, crescând riscul între 2 și 5 ori. S-a demonstrat că accidentele vasculare cerebrale asociate cu PE și eclampsia apar cel mai frecvent după naștere. Numeroase studii de caz au arătat dizabilități vizuale la acești pacienți, care rezultă din accidente vasculare cerebrale parietale, occipitale și ale lobului temporal [88, 115, 120].

Complicațiile materno-fetale ale PE

PE este o cauză majoră a morbidității și mortalității materne și perinatale la nivel mondial, precedând complicațiile, variind de la eclampsie și accident vascular cerebral până la restricția creșterii fetale, prematuritate și nașterea de feți morți. Pe măsură ce a evoluat înțelegerea bolii de către clinicieni, au evoluat și criteriile după care diagnosticăm PE. Așa-numita triadă clasică: hipertensiunea arterială, proteinuria și edemul a fost înlocuită cu hipertensiunea arterială și disfuncția de organ, fie că este renală, fie hepatică, hematologică, neurologică sau placentară, fiind acum suficientă pentru un diagnostic [13, 34, 80, 99].

Complicații obstetricale asociate cu PE:

- eclampsia;
- hemoragia cerebrală;
- edemul pulmonar;
- coagularea intravasculară diseminată;
- dezlipirea de placentă;
- nașterea prematură;
- riscul crescut de naștere prin cezariană;
- restricția creșterii fetale;
- oligohidramnios;
- nașterea unui făt mort [34, 78].

Dincolo de consecințele obstetricale și neonatale, PE generează risc pe termen lung de hipertensiune arterială și accident vascular cerebral [78].

PE apare în aproximativ 3-5% din primele sarcini, 15-25% dintre aceste femei dezvoltând preeclampsia într-o sarcină ulterioară. Estimarea riscului de recidivă a bolii înainte de o sarcină ulterioară ar permite cuplurilor să facă alegeri mai bine informate cu privire la planificarea

familială. În plus, cu un model de predicție discriminativă, ar fi posibilă nu numai identificarea femeilor cu risc crescut de recidivă, ci și identificarea celor 75-85% dintre femeile care nu vor dezvolta PE recurentă. Aceste femei pot beneficia de o vizită prenatală și de un program de testare mai puțin intensiv în timpul sarcinii ulterioare decât este recomandat în prezent [20, 44, 87].

Există, de asemenea, dovezi tot mai concludente ale riscului cardiovascular crescut după hipertensiunea indusă de sarcină, ale riscului pe termen lung de a dezvolta hipertensiune arterială, ateroscleroză coronariană, cardiopatie ischemică, accident vascular cerebral, diabet zaharat tip 2, tromboembolism venos și insuficiență cardiacă. Managementul PE premature este ghidat de evaluarea atentă a stării femeii însărcinate și a fătului, controlul tensiunii arteriale și supravegherea oricărei progresii clinice către o formă mai severă de PE care poate necesita naștere prematură. Într-o sarcină prematură afectată de PE, managementul în așteptare este menit să ofere beneficii neonatale, deși își asumă un anumit risc matern [36, 79, 103].

Nașterea întârziată a fătului la paciențele cu PE crește riscul de hipertensiune arterială severă, cu consecințe severe cum ar fi eclampsia, sindromul HELLP, edemul pulmonar, infarctul miocardic, sindromul de detresă respiratorie acută, accidentul vascular cerebral, leziunile renale și retiniene, dezlipirea de placentă, moartea fetală sau maternă. Complicații frecvente apar odată cu inițierea managementului medical pentru controlul tensiunii arteriale, acestea includ tahicardie, hipotensiune arterială, dureri de cap, dereglări de ritm cardiac fetal folosind labetalol, hidralazină sau nifedipină. Utilizarea sulfatului de magneziu pentru profilaxia convulsiilor implică, de asemenea, efecte secundare suplimentare și riscuri de complicații, cum ar fi detresa respiratorie și stopul cardiac. Astfel, se recomandă testarea frecventă de laborator a nivelurilor serice de magneziu și examenele fizice la fiecare 4 până la 6 ore pentru pacienții cu sulfat de magneziu [48, 50, 52].

1.3. Metodele de predicție a PE

PE rămâne una dintre cele mai severe complicații ale sarcinii. În ultimii ani, evoluțiile în diagnosticul prenatal permit predicția PE [101].

Există mai multe linii directoare pentru a stratifica riscul, utilizând factorii de risc materni. Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire (NICE) și ghidurile Colegiului American de Obstetricieni și Ginecologi (ACOG) sunt exemple utilizate frecvent, ambele enumeră prezența PE în sarcina anterioară, boala renală cronică, boli cardiovasculare, hipertensiunea arterială cronică, diabetul zaharat preexistent și bolile autoimune ca factori de risc înalt pentru PE. Alți factori de risc moderat (în cazul în care femeile cu doi factori de risc moderat sunt considerate cu un risc ridicat de PE) includ nuliparitatea, vârsta înaintată, indicele de masă corporală ridicat, intervalul între sarcini > 10 ani și antecedentele familiale de PE. Aceste linii directoare sunt ușor de aplicat tuturor femeilor însărcinate, fără costuri sau teste suplimentare, totuși, se desfășoară cu

o sensibilitate scăzută. Performanța predictivă pentru PE târzie este și mai slabă. Pentru a aborda acest decalaj, un nou algoritm de screening pentru primul trimestru a fost dezvoltat și validat pentru a prezice PE prematură, combinând tensiunea arterială medie, rezistența arterelor uterine prin efectuarea USG cu Doppler și nivelurile factorului de creștere placentar (PIGF) circulant [49, 72]. Acest test este superior în prezicerea PE premature în comparație cu factorii de risc clinici singuri, detectează corect 82% din cazuri, dublând rata de detecție atinsă prin aplicarea factorilor clinici folosind ghidurile NICE. Când este utilizat pentru a identifica cui ar trebui să i se ofere aspirină pentru a preveni PE, reduce semnificativ PE prematură. La rândul său, acest lucru reduce costurile spitalicești și costurile financiare și umane pe termen lung asociate cu nașterea prematură. Mai multe societăți internaționale recomandă acum screeningul combinat în primul trimestru pentru PE prematură. Totuși, costurile ridicate pentru implementarea testului au făcut ca acesta să nu fie aplicat universal [72].

În prezent, predicția PE se bazează pe screeningul femeilor însărcinate folosind liste de verificare a factorilor clinici sau teste biochimice și biofizice în prima jumătate a sarcinii. Testul ideal pentru identificarea femeilor care vor dezvolta PE ar trebui să fie simplu, rapid și ușor de efectuat, non-invaziv, ușor accesibil, să provoace disconfort sau risc minim, precum și valid, de încredere și reproductibil, cu sensibilitate și specificitate ridicate. Niciunul dintre testele de screening disponibile în prezent nu îndeplinește toate aceste cerințe [99, 112].

Detectarea precoce a PE îmbunătățește rezultatele, dar în prezent nu există un test de screening fiabil care să prezică dezvoltarea acesteia, în special în sarcinile la termen, unde este cea mai mare povară a bolii. Mulți potențiali biomarkeri au fost identificați prin studii exploratorii, cu utilizarea mostrelor din boala stabilită. Aceste studii au generat ipoteze pentru potențiali biomarkeri, cu un accent mai mic pe predicție. Utilizarea unor colecții de cohorte potențiale mari în populații neselectate oferă cea mai bună cale pentru descoperirea de noi biomarkeri, dar acești markeri sau combinații trebuie să fie riguros validați în cohorte externe, pentru a se asigura că își ating potențialul de a îmbunătăți rezultatele pentru gravide și feți [72].

Au fost dezvoltate numeroase modele de prognostic pentru a prezice PE, cu toate acestea, până acum cu performanță limitată și fără implementare în îngrijirea clinică. Majoritatea acestor modele urmăresc să prezică PE în timpul primului și celui de al doilea trimestru de sarcină; doar unele modele sunt dezvoltate pentru predicția PE recurente înainte de o sarcină ulterioară. În ceea ce privește prevenirea complicațiilor sarcinii, perioada preconcepțională este cea care poate fi considerată o fereastră de oportunitate pentru stratificarea și prevenirea riscurilor. În prezent, cel mai important factor de risc pentru PE recurentă îl reprezintă antecedentele de PE, în timp ce factorii de risc modificabili identificați înainte de concepție (de exemplu, obezitatea,

hipertensiunea arterială netratată) ar putea fi îmbunătățiți pentru a reduce riscul de complicații recurente [20, 105, 119].

Mai mult decât atât, în timp ce costurile individuale ale PE sunt mari, majoritatea poverii bolii este asociată cu sarcina în trimestrul trei. PE cu debut precoce care apare la < 34 de săptămâni de gestație complică doar în 0,38% din sarcini [55]. PE cu debut tardiv apare cu mult mai frecvent. PE cu debut tardiv poate fi severă, contribuind semnificativ la mortalitatea și morbiditatea maternă și perinatală la nivel mondial. Prin urmare, rămâne o nevoie majoră de a găsi abordări predictive, diagnostice și terapeutice pentru a reduce povara PE care apare la gestațiile ulterioare [101].

Deoarece screeningul nu prezice majoritatea cazurilor de PE, triajul clinic rămâne a fi esențial. La fiecare vizită prenatală, femeilor însărcinate li se măsoară tensiunea arterială și poate avea o evaluare a proteinelor în urină. Având în vedere prevalența crescândă a bolii pe măsură ce termenul se apropie, frecvența vizitelor devine progresiv mai intensă: de exemplu, la fiecare 2-3 săptămâni între 28 și 36 săptămâni de gestație, iar ulterior săptămânal. Această abordare clinică veche este concepută pentru a identifica precoce femeile la care boala s-a instalat deja, dar un test predictiv pentru PE cu debut tardiv ar putea permite o stratificare personalizată în supraveghere de intensitate mare sau redusă [72, 104].

Rolul HIF în PE

Pentru a face față hipoxiei în PE, se dezvoltă mecanisme adaptative, în centrul acestei adaptări sunt HIF-urile care reprogramează expresia unei game largi de gene, inclusiv a celor implicate în metabolismul energetic, angiogeneza și proliferarea. HIF-urile sunt heterodimeri constând dintr-o subunitate α reglată de oxigen (HIF-1 α , HIF-2 α sau HIF-3 α) și o subunitate β nucleară exprimată constitutiv (HIF-1 β) [39].

În condiții normoxice, subunitatea HIF- α este hidroxiată la reziduurile de prolină conservate de proteinele din domeniul prolină hidroxi-lazei, care utilizează O_2 și α -cetoglutarat (cunoscut și ca 2-oxoglutarat) ca substraturi. Subunitatea HIF- α hidroxiată este recunoscută și ținută pentru degradarea proteazomală de către complexul von Hippel-Lindau (VHL) E3 ubiquitin ligază. Subunitatea HIF- α este apoi stabilizată și translocată în nucleu, unde subunitățile α și β formează un heterodimer care se leagă de elementele de răspuns la hipoxie în regiunile promotoare ale genelor reglate de HIF, declanșând transcripția acestora [39, 106].

Hipoxia, subnutriția, în supraactivarea inflamatorie și disfuncția endotelială pot induce autofagia. Aceasta reprezintă un sistem intracelular autodegradabil caracterizat printr-un proces de degradare larg răspândit pentru proteinele cu viață lungă sau componentele citoplasmatică în timpul subnutriției. Celulele folosesc macroautofagia/autofagia pentru a facilita supraviețuirea prin menținerea integrității celulare atunci când se confruntă cu stimuli puternici de mediu, cum ar fi hipoxia. În cazul hipoxiei, HIF-1 α și HIF-2 α sunt mediatorii semnalului de stres hipoxic. A

fost raportată inducerea autofagiei dependente de HIF prin hipoxie. La o inducere a autofagiei mediată de hipoxie, celulele eliminate cu HIF-1 α au arătat o scădere a nivelurilor markerilor de autofagie bine cunoscuți beclin-1. HIF α mediază semnalele inflamatorii și hipoxice, activând o cascadă de semnalizare a acestora în aval, pentru a activa autofagia ca răspunsuri la stres. Inhibarea mTOR activează NF-kB în calea inflamatorie, în timp ce activarea mTOR inițiază activitatea transcripțională a HIF α [39].

Expresia HIF-1 α și HIF-2 α în placentă este constant ridicată în primul trimestru și scade ulterior. Acest model de expresie HIF este important pentru remodelarea arterei spirale uterine. HIF-1 α și HIF-2 α placentare sunt supraexprimate în PE și în liniile celulare trofoblastice în condiții hipoxice. În mod similar, HIF-1 α crescut este, de asemenea, observat în PE. Reglarea HIF-urilor în țesuturile uteroplacentare joacă un rol crucial în patogeneza PE [39, 72, 105].

Analiza Western blot a arătat că nivelul proteinei HIF-1 α a fost crescut semnificativ în PE. Întreruperea sarcinii este prima alegere pentru tratamentul PE, care poate genera prematuritate la bebeluși și afectează rezultatele neonatale. Pentru a prelungi sarcina, nu există niciun tratament patogenetic, cu excepția tratamentului simptomatic [39].

Rolul markerilor angiogenici în PE

Angiogeneza în vascularizația placentară se referă la remodelarea noilor capilare sangvine din vascularizația preexistentă mediată de acțiunile sinergice ale factorilor pro- și anti-angiogenici. Atât proliferarea, cât și migrarea celulelor endoteliale sunt activate de factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF) și factorul de creștere placentară (PIGF) care restabilește integritatea vasculară [55].

Tirozin kinaza 1 asemănătoare sarcomului felin solubil, un receptor momelă, sechestrează interacțiunea VEGF și PIGF cu receptorii VEGF-1 de pe celulele endoteliale pentru a afecta comunicarea celulelor endoteliale și a provoca disfuncție vasculară și hipertensiune arterială. Ca rezultat, pacienții cu PE prezintă în mod normal concentrații crescute de sFlt1 circulant, dar niveluri scăzute de VEGF și PIGF. S-a raportat că determinarea unică PIGF prezice PE cu o sensibilitate de 100% la un prag de concentrație de 120,16 pg/mL și o acuratețe a diagnosticului de 70,8%, în timp ce sFlt-1 a prezentat doar acuratețea diagnosticului de 76,9%, sensibilitate de 73,1% și specific de 80,8%. Un raport sFlt-1/PIGF mai mic de 38 poate descoperi absența pe termen scurt a PE la femeile cu suspiciune de PE. Un studiu recent a demonstrat că performanța de diagnosticare a PE folosind raportul sFlt-1/PIGF poate atinge o sensibilitate de 95% și o specificitate de 91%, fiind superioară față de VEGF, PIGF sau sFlt-1 [60, 92].

În ultimul timp, mai multe studii au încercat să utilizeze polimorfismele genetice VEGF pentru predicția precoce a PE, dar rămâne o lipsă de competență clinică. Expunerea cronică a hipoxiei placentare la citokinele pro-inflamatorii crește treptat secreția familiei de factor de

creștere transformator- β (TGF- β), inclusiv inhibina-A, activina-A și endoglina solubilă (sEng), care pot fi considerate ca markeri endocrini pentru predicția tulburărilor. Cu toate acestea, acuratețea diagnosticului bazat pe sEng în serul matern a demonstrat o sensibilitate de doar 62,1% și o specificitate de 56,8% [24, 60, 110].

În general, markerii angiogenici pot fi utili ca test de screening, dar până în prezent nu există dovezi consistente care să documenteze implementarea clinică. Studiile clinice sunt limitate de o singură regiune națională, de o scară mică a populației participante și de lipsa eșantionării convenabile [85].

Rolul citokinelor în PE

Se presupune că tulburările hipertensive ale sarcinii, pe lângă factorii de risc comuni, împărtășesc unele mecanisme similare cu bolile de inimă, precum disfuncția endotelială, inflamația, stresul oxidativ și trombofilia. Componenta inflamatorie a PE se caracterizează prin niveluri crescute de citokine și leucocite activate, precum și stimularea receptorului angiotensinei II de tip 1, ducând la vasoconstricție. Factorul de necroză tumorală (TNF)-alfa, interleukina-6 și interleukina-8 sunt crescute, în timp ce factorii antiinflamatori, precum interleukina-10, sunt reduși. Interleukina-6 este o citokină proinflamatoare cu un rol stabilit în răspunsul inflamator, hipertensiune arterială și ateroscleroză. Interleukina-6 (IL-6) este o citokină produsă în mare parte de monocite și macrofage, dar și de alte celule imune și nonimune, inclusiv celulele T și celulele endoteliale [72].

În răspunsul imun înăscut, macrofagele secretă IL-6 ca răspuns la PAMP-urile care sunt legate de receptori de recunoaștere a modelului. Când este secretată, IL-6 se deplasează în ficat, unde stimulează producția de proteine de fază acută, cum ar fi proteina C reactivă, promovând astfel inflamația. IL-6 mediază implantarea embrionului și dezvoltarea placentară. Într-un alt studiu s-a constatat că a afectat relaxarea dependentă de endoteliu și a sporit constricția vaselor sistemice la gestante. Aceasta, la rândul său, a sugerat rolul direct pe care îl are în rezistența vasculară în sarcina complicată de hipertensiune arterială. S-au înregistrat niveluri mai mari de interleukină-6 în vena ombilicală și în plasmă la femei cu PE, comparativ cu femei cu sarcini normotensive [27, 72].

În mod similar, într-un alt studiu, niveluri mai ridicate de interleukină-6, interleukină-8 și TNF-alfa au fost prezente în sângele matern și placentar, adăugând dovezi la ipoteza rolului semnificativ al citokinei în patogeneza PE, care este interpretat ca un semn de disfuncție endotelială pe termen lung pentru acele femei. În plus, nivelurile de interleukină-6 sunt cunoscute în anumite boli cardiovasculare. Niveluri mai mari de interleukină-6 în plasmă și miocard au fost prezente la pacienții cu insuficiență cardiacă în stadiu terminal, comparativ cu insuficiența cardiacă cu debut recent. S-a dovedit că expresia sa este indusă în zonele ischemice și reperfuzate în timpul

infarctului miocardic și a fost, de asemenea, capabilă să prezică viitoare incidente coronariene. Pe de altă parte, modificările structurii și funcției cardiace, evaluate ecocardiografic, par a fi mai pronunțate în sarcinile hipertensive, comparativ cu cele normotensive. Acest fapt sugerează un grad de răspuns cardiovascular anormal al organismului gravidei în timpul prezenței PE și hipertensiunii gestaționale [38, 89, 112].

Rolul proteinelor endoteliale în PE

Oxidul nitric (NO) este un mesager de semnalizare important în sistemul cardiovascular, unde menține integritatea endotelială prin reglarea vasodilatației, aderenței leucocitelor și agregării plachetare. NO este sintetizat de oxid nitric sintetaza (NOS), folosind L-arginina ca precursor. Mai multe grupuri au evaluat potențialul biomarker al dimetilargininei asimetrice (ADMA) pentru preeclampsie. Este un produs metilat al L-argininei care inhibă endogen NOS pentru a reduce producția de NO. Două meta-analize au evaluat recent ADMA, arătând că este tulburată la cei predispuși să dezvolte PE cu debut precoce, dacă probele sunt prelevate după 20 de săptămâni de gestație, deși cu o eficacitate predictivă modestă [58, 83].

Endotelina-1 (ET-1) este o peptidă vasoconstrictivă puternică, secretată predominant de celulele musculare netede endoteliale și vasculare. Studii și lucrări recente au demonstrat creșteri de 2-3 ori ale ET-1 circulant în PE în comparație cu sarcinile normale, cu toate acestea, există puține studii care examinează potențialul predictiv al ET-1 înainte de diagnostic. O combinație de CT-pro-ET1, sFlt-1 și tensiunea arterială sistolică a produs o sensibilitate de 80% la o specificitate de 90% pentru dezvoltarea PE severe în decurs de 1 săptămână la femeile cu PE subclinică, hipertensiune gestațională, hipertensiune esențială sau PE moderată. Astfel, ET-1 sau proteina sa precursor CT-pro-ET1 poate deține potențialul de predicție sau stratificarea riscului de boală [24, 47, 109].

O serie de alți biomarkeri „legați de endoteliu” au fost, de asemenea, evaluați pentru potențialul lor de a identifica PE. Molecula de adeziune a celulelor vasculare-1 (VCAM-1) este suprareglată ca răspuns la inflamația endotelială. VCAM-1 solubil a crescut semnificativ într-o cohortă mică de PE cu debut precoce în comparație cu sarcinile normale [72, 111].

Multe studii au raportat că biomarkerii endoteliali/cardiovasculari sunt modificați în PE stabilită, dar puține au arătat potențial predictiv. Cu toate acestea, există probabil un potențial neexploatat în combinarea biomarkerilor, iar cercetările viitoare, care combină markeri de origine placentară și endotelială, ar trebui urmărite cu atenție [72, 76].

1.4. Semnificația velocimetriei Doppler în arterele uterine la gravidele cu risc de preeclampsie

Odată cu dezvoltarea continuă a tehnologiei imagistice, o metodă neinvazivă – ecografia Doppler color este utilizată pe scară largă în diagnosticul prenatal și examenul hemodinamic. În

1983, Campbell și colab. au descris o tehnică nouă pentru evaluarea rezistenței vasculare în arterele uterine folosind Doppler pulsatil. În sarcinile normale, a fost descrisă și o scădere a rezistenței vasculare a arterei uterine în al doilea trimestru. Aceasta denotă o modificare semnificativă a modelului în raport cu cea prezentată la femei care nu sunt gravide sau care sunt în primul trimestru de sarcină, ceea ce reflectă eventual al doilea val de invazie trofoblastică a arterelor spiralate care se încheie între săptămânile 16 și 18 de gestație [43, 68].

În sarcinile complicate cu PE și/sau RCF, frecvent nu are loc o scădere a rezistenței, ceea ce duce la creșterea semnificativă a indicilor de viteză sistolică de vârf, rezistență și pulsilitate (RI și respectiv PI). Se presupune că mecanismul de boală în PE cu debut tardiv este diferit, fără dovezi clare de placentă defectuoasă, ceea ce sugerează că în aceste cazuri sistemul cardiovascular matern poate fi implicat și că manifestările clinice se pot datora faptului că placenta nu este în măsură să furnizeze bebelușului suficient oxigen și nutrienți [52, 108].

Evaluarea USG cu Doppler a arterelor uterine trebuie efectuată după o tehnică standardizată, pentru a obține măsurări consistente și precise. În al doilea și al treilea trimestru se adoptă o tehnică similară, dar arterele uterine trebuie identificate la nivelul la care traversează artera iliacă externă, deoarece vizualizarea orificiului cervical intern este mai dificilă odată cu înaintarea în vârstă gestațională. Se aplică apoi Doppler cu undă pulsată cu un volum de eșantionare de 2 mm și unghi de insonare $< 30^\circ$. Se recomandă achiziția a cel puțin trei unde similare și, după corectarea unghiului de insonare, viteza sistolică de vârf trebuie să fie mai mare de 60 cm/s, asigurându-se că vasul insonat este artera uterină în porțiunea sa proximală. Indicele de pulsilitate (PI) mediu în artera uterină este apoi obținut utilizând măsurarea medie a PI atât în artera dreaptă, cât și în cea stângă. Măsurătorile efectuate în segmentele distale ale vasului tind să aibă un PI mai mic, în timp ce ramurile cervicale supraestimează riscul de complicații ale sarcinii, deoarece au valori ale PI mai mari [82].

Măsurătorile transvaginale se efectuează într-o manieră similară, poziționând traductorul în fornixul vaginal anterior. Această tehnică, totuși, conduce la valori mai mari ale PI și, prin urmare, ecografia transabdominală este preferată [28, 71, 108].

PI în artera uterină medie peste percentila 95, măsurată la 23 de săptămâni de gestație, având o asociere puternică cu creșterea slabă a fătului, dezlipirea placentară, PE și moartea fetală. Utilizarea sa ca test de screening ar permite, eventual, evaluarea individuală a riscului și selectarea pacienților care necesită o monitorizare atentă și un plan de naștere adecvat. PI mediu în arterele uterine peste percentila 95 în al doilea trimestru a depistat doar 41% din cazurile de PE și 16% dintre cele complicate de RCF. În ciuda sensibilității scăzute, același interval a fost capabil să detecteze 93% din cazurile de PE și 56% din cazurile de RCF care au necesitat naștere înainte de 32 de săptămâni de gestație [68, 88, 108].

PI mediu tinde să fie mai mic și chiar mai puțin predictiv pentru complicațiile secundare disfuncției placentare. Deși PI mediu în arterele uterine evaluat prin Doppler este semnificativ crescut la pacienții care vor dezvolta forme precoce și severe de PE, acuratețea acestui test ca instrument de screening independent este slabă, cu sensibilitate scăzută și predicție pozitivă. Utilizarea sa ca parte a algoritmilor predictivi care combină caracteristicile materne, istoricul matern și alți markeri biofizici și biochimici pare mai promițătoare, cu rate de detecție mai mari și rate acceptabile fals pozitive [16, 108].

Ecografia Doppler poate detecta modificarea hemodinamică în arterele ombilicale materne, în arterele uterine, în artera cerebrală medie și a canalului venos. Femeile însărcinate cu PE severă precoce au de obicei spasme ale arteriolelor și ale pereților vaselor în tot corpul, stenoză lumenală, întârziere a vilozității, flux sangvin redus în artera ombilicală și rezistență crescută a fluxului sangvin [108].

Astfel, putem concluziona că PE rămâne o problemă importantă în obstetrică, iar sarcina principală a specialiștilor în domeniu este totuși prezicerea PE și identificarea celei mai eficiente metode care poate fi aplicată, iar această metodă trebuie să fie inofensivă pentru gravide, cu o specificitate și sensibilitate crescute, pentru a monitoriza minuțios gravidele cu factori de risc și pentru a putea fi indicată profilaxia cât mai precoce.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală a cercetării: grupul de cercetare, etapele și designul studiului

Pentru atingerea scopului cercetării și a obiectivelor propuse a fost efectuat un studiu de cohortă, realizat în două faze, care a cuprins studiul retrospectiv și studiul prospectiv. Cercetarea a fost efectuată la Departamentul de Obstetrică și Ginecologie, Disciplina Obstetrică, Ginecologie și Reproducere Umană din cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”, IMSP SCM „Gheorghe Paladi”, AMT Buiucani și Laboratorul de Biochimie al IP USMF „Nicolae Testemițanu” în perioada 2018-2023 și prevede toate etapele cercetării:

- 1) elaborarea planului de studiu, determinarea eșantionului;
- 2) acumularea materialului de cercetare;
- 3) prelucrarea materialului statistic;
- 4) analizarea rezultatelor obținute și elaborarea concluziilor.

Cercetarea a fost aprobată pozitiv de Comisia de Etică a Cercetării a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (procesul-verbal nr. 22 din 08.04.2019).

Etapa I. Elaborarea planului de studiu, determinarea eșantionului

La această etapă a fost studiată literatura științifică de specialitate la tema studiului. A fost analizată literatura medicală științifică actuală cu descrierea aspectelor relevante în Revista Literaturii. În baza informației acumulate din diverse surse precum articole, studii multicentrice și surse on-line de literatură cu pondere științifică, au fost elucidate datele statistice de incidență din diferite țări despre factorii de risc, etiologici și predictivi pentru PE.

Au fost stabilite scopul și obiectivele cercetării și a fost elaborat planul pentru studiile retrospectiv descriptiv și prospectiv observațional analitic de cohortă.

Faza I – studiul retrospectiv: a fost realizat un studiu descriptiv (n=128), cazurile cu preeclampsie neseveră (PEN) și preeclampsie severă (PES) selectate din arhiva IMSP SCM „Gheorghe Paladi” din perioada 2018-2020.

n=128 gravide cu preeclampsie, 28⁺⁰ - 40⁺⁶ s.a. (2018-2020)

Evaluarea particularităților anamnestice

Descrierea evoluției clinico-paraclinice a sarcinii

Figura 2. Designul studiului retrospectiv

La această etapă au fost elucidate aspectele clinice, anamnestice și evoluția sarcinii la gravidele cu PE. Datele necesare au fost culese din fișele de observație ale gravidelor, pe baza chestionarului special elaborat pentru cercetare.

Faza II– studiul prospectiv: au fost incluse gravidele aflate în al treilea trimestru de sarcină, în lotul de studiu au fost incluse gravidele care se aflau la tratament în secțiile de patologie a sarcinii din cadrul IMSP SCM „Gheorghe Paladi” sau au fost internate de urgență în legătură cu valori crescute ale tensiunii arteriale, asociate cu simptome caracteristice PE, iar în lotul de control au fost incluse gravidele care s-au adresat la medic pentru controlul de rutină din trimestrul trei de sarcină în cadrul AMT Buiucani, termenul de sarcină a gravidelor incluse în studiu a fost cuprins între 29⁺⁰ - 39⁺⁶ s.a., în perioada 2020-2023.

Numărul necesar de respondenți pentru grupul de cercetare a fost calculat pe baza următoarelor formule:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2}$$

unde:

P_0 = Conform datelor bibliografice, preeclampsia constituie în medie 3 % ($P_0=0.30$).

P_1 = În lotul de cercetare presupunem că valoarea va fi 60.0% ($P_1=0.60$)

$P = (P_0 + P_1)/2=0.45$

Z_{α} – valoarea tabelară. Când semnificația statistică este de 95.0%, atunci coeficientul $Z_{\alpha}=1.96$

Z_{β} – valoarea tabelară. Când puterea statistică a comparației este de 80.0%, atunci coeficientul $Z_{\beta} = 0.84$

f = Proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite de efectul investigat $q = 1/(1-f)$, $f=10,0\%$ (0,1).

Introducând datele în formulă, am obținut

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96+0.84)^2 \times 0.45 \times 0.55}{(0.30-0.60)^2} = 48$$

Conform calculelor, în lotul de cercetare L_1 este necesar de inclus cel puțin 48 de gravide cu PE și lotul de control L_0 – cel puțin 48 de gravide fără PE.

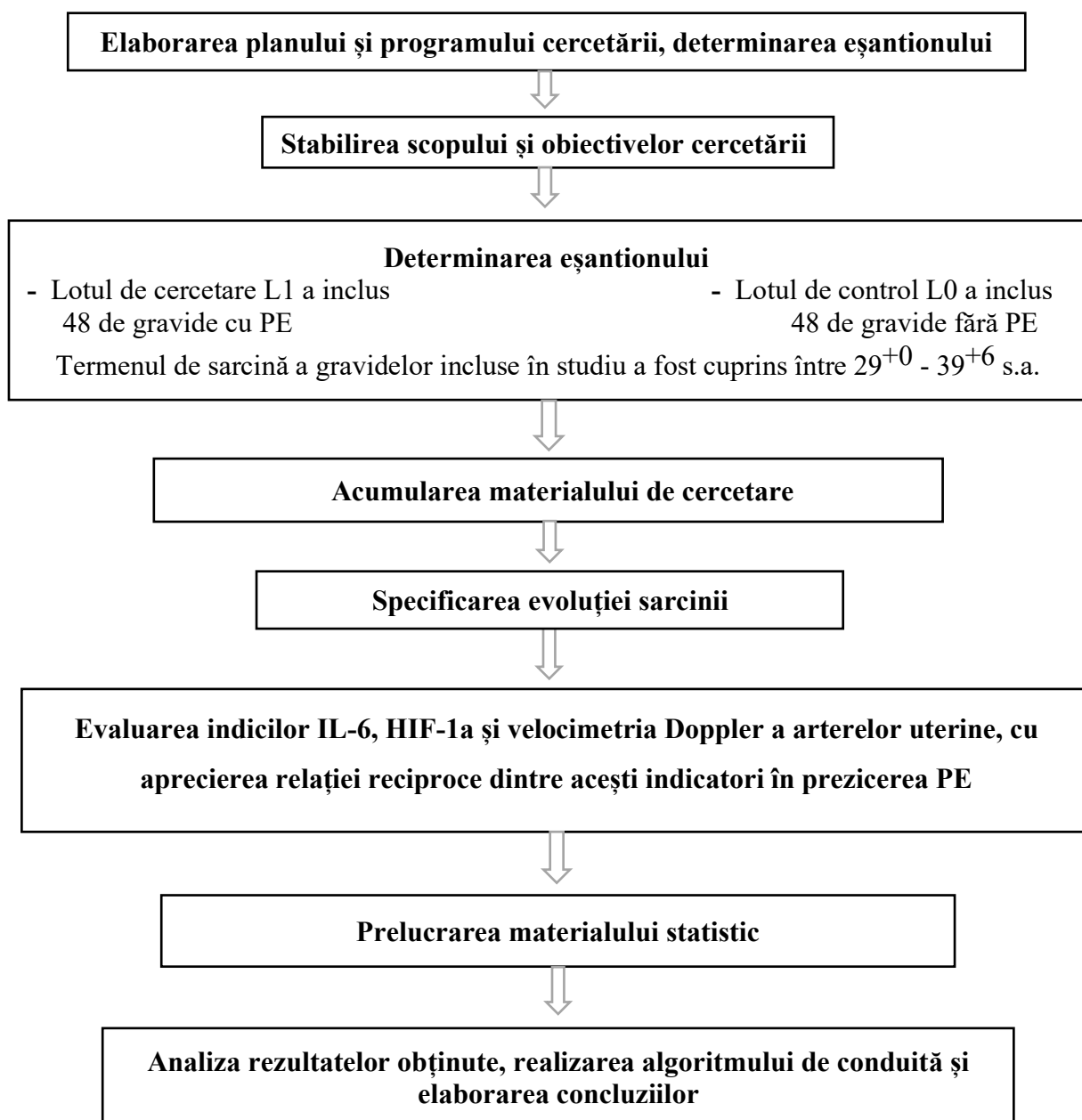


Figura 3. Designul studiului prospectiv

Etapa II. Acumularea materialului de cercetare

- Lotul de cercetare L1 a fost selectat pe baza următoarelor criterii:

Criterii de includere în studiu:

1. Gravide în trimestrul trei de sarcină cu PE;
2. Vârsta gravidelor >18 ani;
3. Consimțământul femeii de a participa la studiu.

Criterii de excludere din studiu:

1. Vârsta gravidelor < 18 ani;

2. Gravide în primul și al doilea trimestru de sarcină;
3. Gravide cu hipertensiune arterială esențială, sindrom HELLP;
4. Lipsa consimțământului pentru a participa la studiu.

- Lotul de control L_0 a fost format din 48 de gravide selectate în baza următoarelor criterii:

Criterii de includere în studiu:

1. Vârsta gravidelor >18 ani;
2. Gravide în al treilea trimestru de sarcină fiziologică;
3. Consimțământul femeii însărcinate de a participa la studiu.

Criterii de excludere din studiu:

1. Vârsta gravidelor < 18 ani;
2. Gravide în primul și al doilea trimestru de sarcină;
3. Gravide cu hipertensiune arterială esențială, hipertensiune gestațională, sindrom HELLP;
4. Lipsa consimțământului pentru a participa la studiu.

Ansamblul de examinare al pacientelor a cuprins următoarele etape: colectarea datelor anamnestice, examen clinic. Examenul de laborator a inclus: determinarea hemoglobinei, trombocitelor, proteinei în urină, LDH și determinarea serică a IL-6 și HIF-1a.

Examenul imagistic a inclus evaluarea indicilor Doppler (PI, RI, S/D) în arterele uterine și artera ombilicală.

În faza I și a II-a a studiului, diapazonul termenului de sarcină a fost cuprins între 29+0 - 40+6 s.a. Astfel, studiul a inclus atât gravide cu un termen prematur de sarcină, cât și cele cu un termen matur de sarcină.

2.2. Metodele de examinare clinică și paraclinică

Ipoteza cercetării este argumentată de:

- (1) Rolul IL-6 și HIF-1a în prezicerea PE;
- (2) Lipsa unor studii naționale cuprinzătoare privind rolul biomarkerilor în prezicerea PE.

Au fost aplicate următoarele metode de colectare a datelor: metoda analitică, metoda istorică, metoda comparației, metoda observației statistice. Metoda analitică a fost aplicată pentru studiul rolului biomarkerilor în predicția și diagnosticarea PE. Metoda comparației a fost aplicată pentru a studia aspectul cercetat la gravide din diferite țări. Metoda istorică constă în studierea datelor din literatura de specialitate la tema dată. Metoda observației statistice a fost aplicată pentru a studia rolul HIF-1a și IL-6 în prezicerea PE.

Au fost utilizate următoarele metode de colectare a datelor: metoda investigației și metoda extragerii informațiilor din documentele medicale. Pentru prelucrarea informațiilor obținute a fost folosită metoda matematică. Au fost aplicate metode de cercetare directe și indirecte.

Colectarea datelor personale și anamnestice

Fiecare gravidă inclusă în studiu a fost evaluată conform programului de investigare a gravidelor stipulat în carnetul perinatal. A fost apreciat termenul sarcinii, starea generală, valorile TA, acuzele pacientelor și datele obiective.

Investigarea pacientelor a fost efectuată în vederea obținerii de date referitoare la vârstă, statut social, antecedente, anamneză somatică și obstetrico-ginecologică, statut social, consum de alcool și fumat, indice de masă corporală (IMC).

Indicele de masă corporală a fost colectat din fișa medicală a gravidei completată la prima vizită antenatală la medic.

Anamneza obstetrico-ginecologică include date despre menarhă, paritate, complicații în sarcinile anterioare. Anamneza somatică ne oferă date despre patologii cardiovasculare, gastrointestinale, renale, neurologice etc.

Determinarea indicilor de laborator

Metodele inovative propuse au inclus studierea parametrilor HIF-1a și IL-6, pentru o înțelegere mai amplă a procesului de apariție a PE.

HIF-1a este factorul-cheie de transcripție care reglează răspunsurile celulare la hipoxie și tensiune scăzută a oxigenului. HIF-1a este implicat în diferențierea și creșterea placentei în principal în primul și al doilea trimestru. În timpul gestației normale, HIF-1a răspunde la modificările tensiunii oxigenului, eliberarea de citokine și factori angiogenici. HIF-1a este considerat un biomarker-cheie al funcției placentare și al vascularizației în timpul sarcinii. HIF-1a joacă un rol crucial în patogeneza PE prin activarea factorilor anti-angiogenici și inhibarea factorilor proangiogenici. HIF-1a este considerat un biomarker-cheie al funcției placentare și al vascularizației în timpul sarcinii.

Citokinele proinflamatorii joacă un rol crucial în dezvoltarea și funcțiile placentei. Orice modificare a acestor citokine poate fi asociată cu tulburări legate de sarcină, cum ar fi PE. Lucrarea de față își propune să studieze expresia citokinelor proinflamatorii IL-6 în serul gravidelor cu PE, cu scopul de a utiliza acest biomarker pentru a prezice apariția afecțiunii date.

Determinarea concentrației serice de HIF-1a și IL-6 s-a făcut prin metoda ELISA. Testele au fost efectuate în laboratorul de biochimie al USMF „Nicolae Testemițanu”. Proba colectată: sânge venos colectat într-un vacutainer de unică folosință prin puncție venoasă. Centrifugarea probelor de sânge a fost efectuată nu mai târziu de 30 de minute după recoltare, după care probele au fost congelate și depozitate la -20 °C.

În ziua investigațiilor, cu câteva ore înainte de analize, probele au fost dezghețate și prelucrate. Rezultatele respective au fost introduse în calculator în baza de date folosită pentru stocarea datelor incluse în studiu.

Determinarea indicilor Doppler ai arterelor uterine

În cadrul examinării ecografice a fost evaluată starea intrauterină a fătului, valorile velocimetriei Doppler a arterelor uterine și ombelicale. Ecografia Doppler pe arterele uterine examinează circulația utero-placentară. Au fost studiați următorii parametri: indicele de pulsilitate (PI), indicele de rezistență (RI), raportul sistolă/diastolă (S/D). Raportul sistolă / diastolă (S/D), indicele de rezistență (RI) și PI sunt cei trei indicatori bine cunoscuți pentru evaluarea undelor fluxurilor arteriale. PI este indicele cel mai des folosit, avantajul său față de RI în evaluarea Doppler a arterei uterine este acela că PI include în calculul său valoarea medie a tuturor vitezelor maxime din timpul ciclului cardiac, spre deosebire de RI care calculează doar două puncte în timpul unui ciclu cardiac. Mai mult, PI este mai stabil și nu tinde la infinit atunci când valorile diastolice sunt absente sau inversate.

Deși velocimetriile la nivelul arterei uterine pot fi evaluate inclusiv utilizând abordul transvaginal, metoda cea mai folosită pentru a examina artera uterină în trimestrul al III-lea este examinarea ecografică transabdominală. Percentila 95 pentru PI mediu al arterei uterine este 1,17, utilizând ecografia transabdominală la vârsta de 30-37 săptămâni de gestație.

Folosind Doppler-ul color, transductorul este ușor înclinat către laterale, astfel încât arterele sunt identificate cu viteze crescute de-a lungul bordurilor colului și ale uterului. Fereastra de achiziție Doppler pulsatil trebuie să fie îngustă (setată la aproximativ 2 mm) și poziționată pe ramura ascendentă sau descendentă a arterei uterine la punctul cel mai apropiat de orificiul cervical intern, cu un unghi de insonație $< 30^\circ$. Pentru a verifica dacă vasul examinat este artera uterină, viteza sistolică de vârf ar trebui să fie > 60 cm/s. PI este măsurat atunci când cel puțin trei unde sunt identice. Folosind această abordare, PI al arterei uterine poate fi măsurat în peste de 95% din cazuri [90].

Acumularea de informații a fost realizată pe baza unui chestionar elaborat pentru cercetare (Anexa 88). Chestionarul a fost depersonalizat, iar secțiunea care solicită informații personale a fost exclusă, pentru a asigura confidențialitatea participanților. Chestionarul utilizat a inclus 74 de întrebări.

- 1- date personale;
- 2 - antecedente obstetrico-ginecologice;
- 3 - date despre sarcina de față;
- 4 - antecedente patologice;
- 5 - investigații paraclinice;
- 6 - date despre nou-născut.

Etapa III. Prelucrarea materialului statistic

Datele colectate au fost procesate prin intermediul softului RStudio (rstudio-com.netlify.app) și IBM SPSS Statistics versiunea 26. Pentru parametrii numerici (continui) au fost estimate valoarea minimală și maximală, valoarea medie cu abaterea standard, valoarea medianei cu abaterea interquartile (IQR), indicatorii enumerați fiind partea componentă a statisticilor descriptive, vizualizarea fiind efectuată prin intermediul box-plot combinat cu jitter-plot.

În concordanță cu ipotezele cercetării, evaluarea comparativă pentru acest tip de variabile a fost efectuată prin intermediul testelor neparametrice pentru loturile independente (testul Mann-Whitney), completate cu estimarea mărimii efectului (testul rank biserial cu intervalul de încredere de 95%). Pentru variabilele categoriale (calitative) au fost estimate frecvențele absolute, frecvențele relative, completate cu 95% intervale de încredere. Vizualizarea a fost realizată prin intermediul graficelor barplot.

Testarea ipotezelor pentru acest tip de variabile a fost efectuată prin intermediul testului Pearson's Chi-square și testului Fisher's. Pentru totalitatea testelor statistice aplicate în cadrul lucrării actuale, valoarea-prag (α) a fost considerată valoarea 0.05. Au fost apreciate măsuri de asociere precum: Intervalele de Confidență de 95% (IC 95%), testul χ^2 și corelația Pearson (r). Ele au fost apreciate între datele Lotului de cercetare și Lotului de control.

În afară de analiza statistică bivariată a fost aplicată și analiza multivariată (regresia logistică), ipoteza fiind estimarea predictorilor potențiali pentru variabila dihotomică (prezența/absența preeclampsiei). Calitatea modelului matematic a fost estimată cu ajutorul coeficientului de determinare, indicatorului de calibrare (testul Hosmer–Lemeshow), precum și parametrilor de clasificare (curba ROC, graficul de clasificare). Pentru predictorii potențiali au fost estimate raportul șanselor (OR) cu intervalul de încredere de 95%, a fost testată și stabilitatea modelului (bootstrapping).

Veridicitatea rezultatelor a fost determinată prin calcularea testului de semnificație „p”, utilizat în analiza tabelelor de contingență, iar semnificația este devierea lui de la ipoteza nulă. Rezultatul este un număr între 0 și 1 ce reprezintă probabilitatea de a comite o eroare dacă respingem ipoteza nulă. Dacă p este mai mic decât pragul de semnificație α ales – de obicei $\alpha=0,05$ –, respingem ipoteza nulă și admitem că ipoteza este adevărată.

Interpretarea valorilor p se face astfel: $p < 0.05$, legătura statistică este semnificativă (Interval de Încredere 95%); $p < 0.01$, legătura statistică este semnificativă (Interval de Încredere 99%); $p < 0.001$, legătura statistică este înalt semnificativă (Interval de Încredere 99.9%); $p > 0.05$, legătura statistică este nesemnificativă. Datele au fost oferite în cifre absolute, procentul acestuia din eșantionul cercetat și indicele de credibilitate de 95%.

Pentru aprecierea sensibilității și specificității valorilor de prognostic și de prag, a valorilor HIF-1a și IL-6 în prezicerea PE a fost utilizată curba statistică ROC. Curba ROC reprezintă o metodă de analiză statistică în care pe axa orizontală avem reprezentată grafic rata fals pozitivă, iar pe axa verticală rata adevărat pozitivă. Astfel, ROC studiază relația dintre sensibilitate și specificitate.

Etapa IV. Analiza rezultatelor obținute și elaborarea concluziilor

La această etapă au fost analizate și interpretate rezultatele obținute în urma studiului, iar în urma prelucrării statistice au fost evidențiate cele mai relevante rezultate obținute și au fost formulate concluziile finale și recomandările practice.

3. PARTICULARITĂȚILE CLINICE, ANAMNESTICE ȘI EVOLUTIVE LA GRAVIDELE CU PREECLAMPSIE

3.1. Stabilirea particularităților clinico-evolutive ale sarcinii la gravidele cu preeclampsie în trimestrul trei de sarcină

PE este o patologie multisistemică ce se dezvoltă în timpul sarcinii, fiind una dintre principalele cauze de morbiditate și mortalitate maternă și fetală. Complicațiile PE pentru mamă se pot manifesta prin: eclampsie, insuficiență renală sau hepatică, edem pulmonar, hemoragie intracraniană, dezlipire de retină. Consecințele asupra fătului se pot manifesta prin insuficiență placentară, RCF, prematuritate. Preeclampsia severă (PES) poate fi cauza celor mai severe complicații materne și fetale, în comparație cu preeclampsia neseveră (PEN) [27, 49, 101].

Pentru atingerea scopului propus a fost realizat, în perioada 2018-2020, un studiu retrospectiv, descriptiv, care a inclus 128 de gravide, împărțite în două grupe: gravide cu PES și PEN, în cadrul IMSP CSM „Gheorghe Paladi”. Cu scopul de a analiza anamneza gravidelor și evoluția sarcinii actuale, au fost studiate fișele medicale ale gravidelor, pentru a determina caracteristicile obstetricale relevante.

Un aspect important abordat în studiul retrospectiv a fost termenul de sarcină la care s-a stabilit diagnosticul de PE. A fost luată în considerare această caracteristică, deoarece cu cât afecțiunea dată se dezvoltă mai devreme, cu atât complicațiile materne și fetale pot fi mai severe.

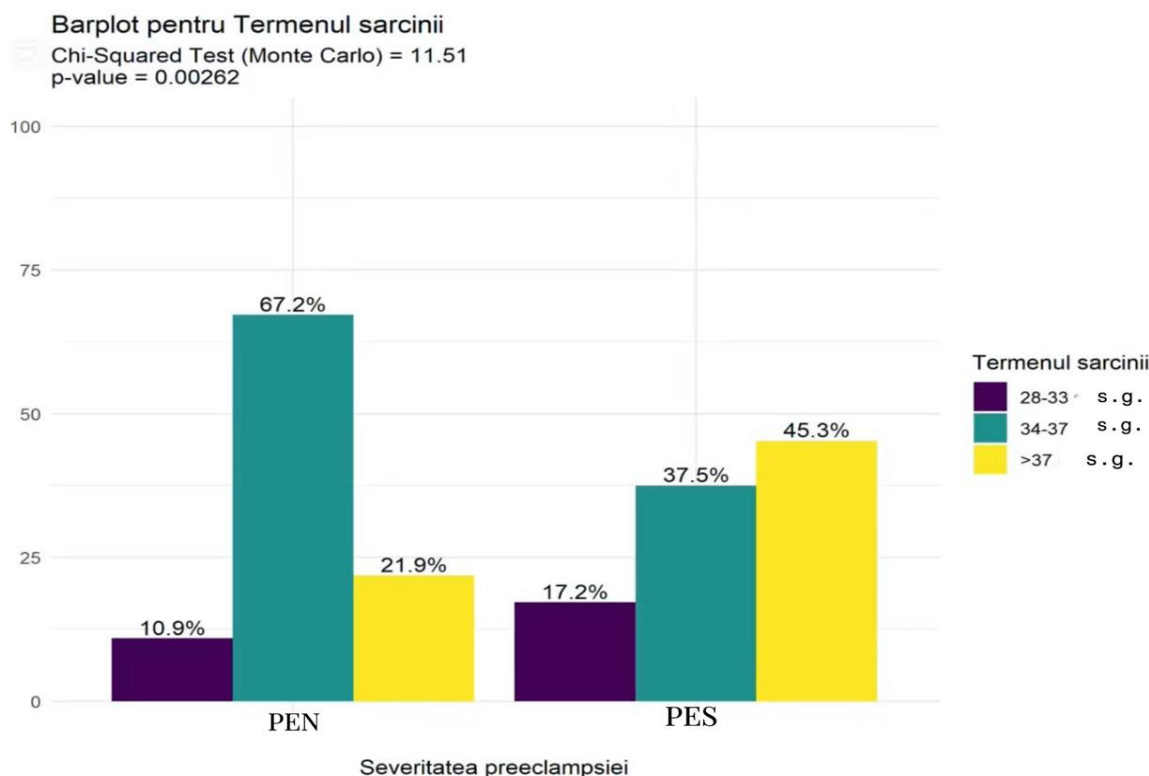


Figura 4. Termenul sarcinii la care a fost stabilit diagnosticul de PE (%)

Astfel, în lotul cu PEN acest diagnostic a fost stabilit cel mai frecvent la termenul de 34-37 de săptămâni de gestație în 43 (67,2%) de cazuri, iar în 14 (21,9%) cazuri la termenul >37 săptămâni de gestație, diagnosticul de PES a fost stabilit mai frecvent la termenul de sarcină >37 săptămâni de gestație în 29 (45,3%) de cazuri, în 24 (37,5%) de cazuri la termenul de 34-37 săptămâni de gestație ($p=0.003$), respectiv, având în vedere că PES se dezvoltă mai frecvent în sarcina la termen, finisarea sarcinii cât mai curând posibil ar putea reduce apariția complicațiilor precum eclampsia și sindromul HELLP.

Repartizarea gravidelor din studiul retrospectiv după criteriul de vârstă, a relevat că în lotul cu PES s-a înregistrat o frecvență crescută a gravidelor din grupa de vârstă între 20-24 de ani – în 18 (28,1%) cazuri, iar în lotul de gravide cu PEN în 21 (32,8%) de cazuri, vârsta gravidelor a fost cuprinsă între 25-29 ani, gravidele cu vârsta < 20 ani au constituit cea mai mică proporție, în lotul cu PEN – 1 (1,6%) caz, iar în lotul cu PES au fost 2 (3,1%) cazuri, datele fiind reprezentate în Figura 5.

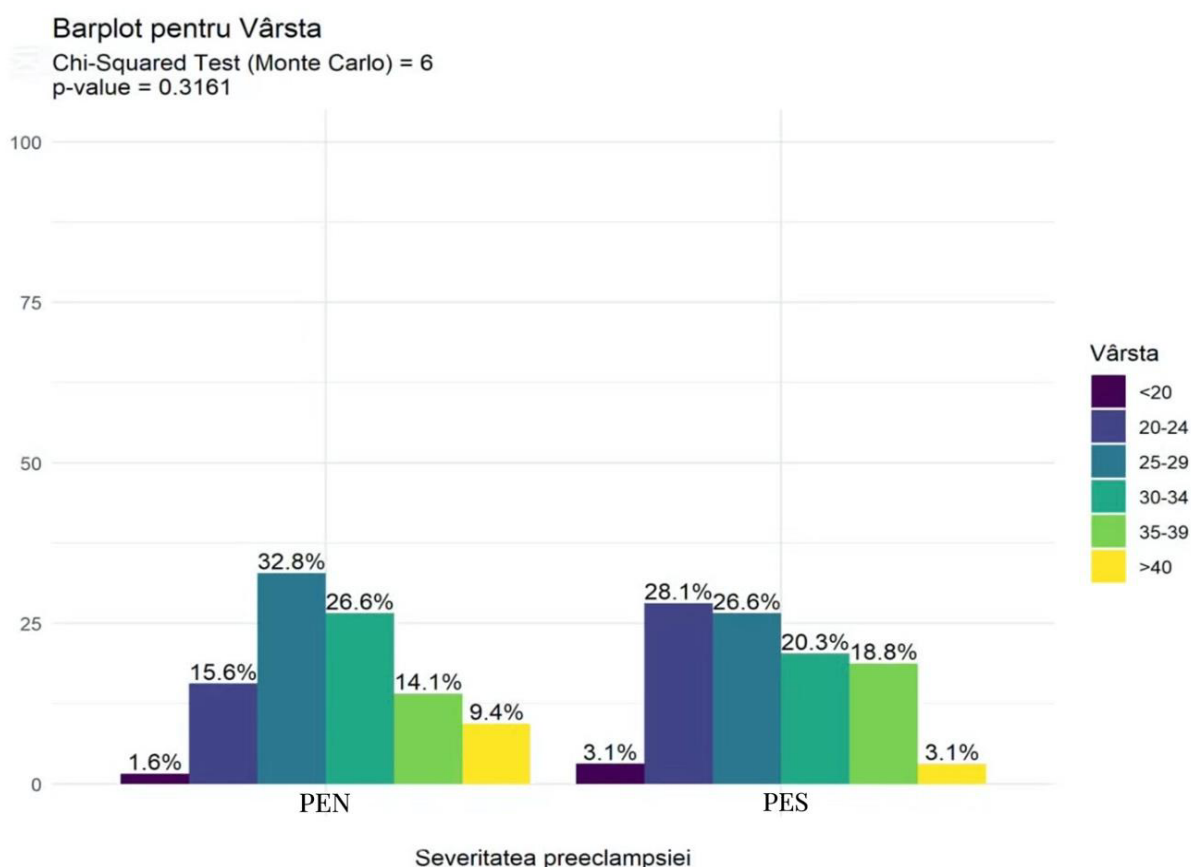


Figura 5. Vârsta gravidelor incluse în studiu (%)

Din numărul total de participante incluse în studiul retrospectiv, gravidele au fost repartizate după paritate în funcție de severitatea PE, astfel, am constatat că, în lotul cu PEN, multipare au fost 39 (60,9%) de cazuri, în timp ce 25 (39,1%) au fost primipare, iar în lotul cu PES 33 (51,6%)

de gravide au fost primipare și 31 (48,4%) au fost multipare. Se observă o ușoară prevalență a primiparității în grupul cu PES, dar este nesemnificativă.

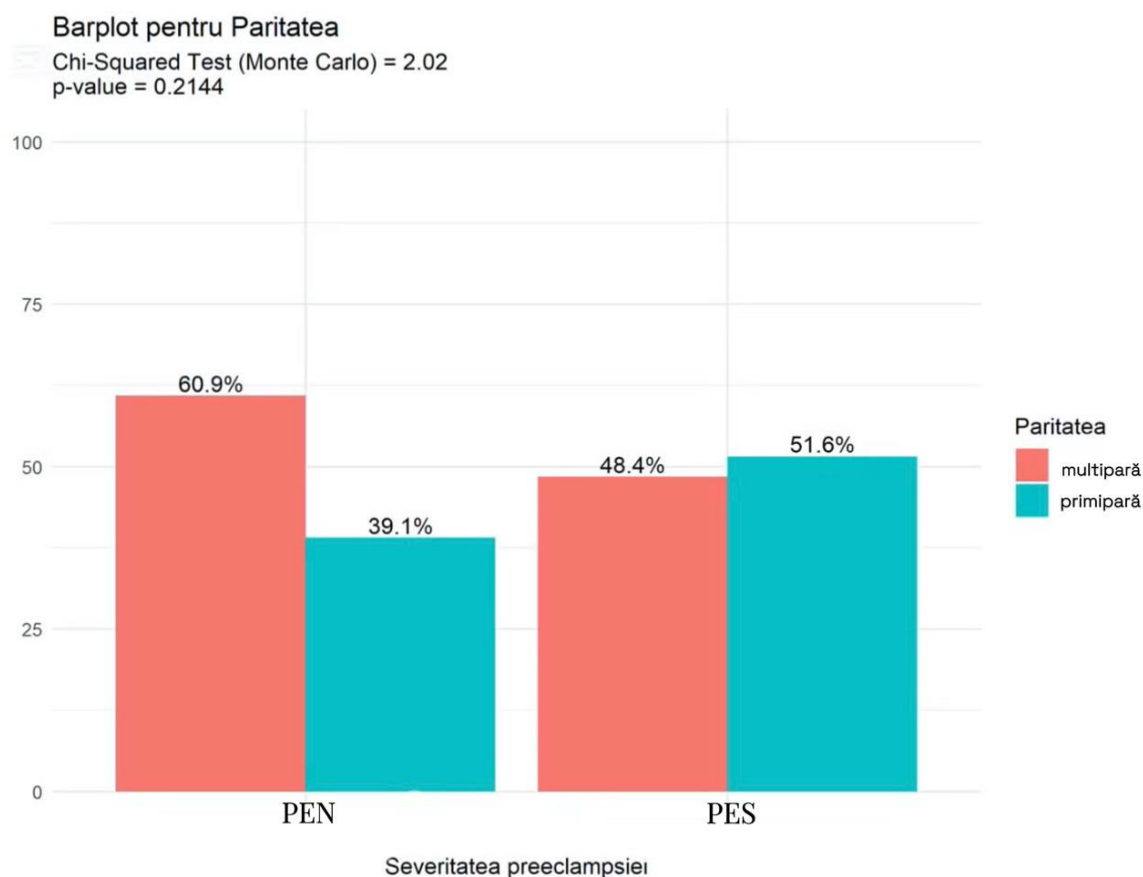


Figura 6. Repartizarea gravidelor în funcție de paritate (%)

O etapă importantă în studiul retrospectiv a constat în analiza anamnezei obstetricale a gravidelor, deoarece literatura de specialitate descrie că anamneza obstetricală agravată ar putea favoriza apariția PE în sarcina actuală, din motiv că mecanismul de apariție al afecțiunilor este asemănător. A fost evaluată anamneza privind nașterile premature, sarcinile stagnante și avorturile spontane.

Respectiv, s-a stabilit că avorturi spontane în anamneză au relatat în lotul cu PEN 13 (20,3%) gravide, iar în lotul cu PES 32 (50,0%) de gravide au prezentat această complicație în anamneză, astfel, am obținut un rezultat semnificativ sub aspect statistic conform acestui indice ($p < 0.001$).

Un alt aspect studiat este prezența sarcinilor stagnante în anamneză. În urma analizei datelor s-a stabilit că în lotul cu PEN acestea au constituit doar 12 (18,8%), iar în lotul cu PES au fost înregistrate 26 (40,6%) de cazuri, astfel, un rezultat statistic semnificativ a fost stabilit conform acestui indice ($p = 0.012$). Putem deduce că ar putea exista o legătură între prezența avorturilor spontane, a sarcinilor stagnante în anamneză și apariția PE.

Nașterile premature în anamneza gravidelor au constituit următorul parametru studiat. În lotul gravidelor cu PEN, nașterile premature în anamneză au fost înregistrate în 3 (4,7%) cazuri, iar în lotul cu PES au fost raportate mai frecvent, și anume în 7 (10,9%) cazuri.

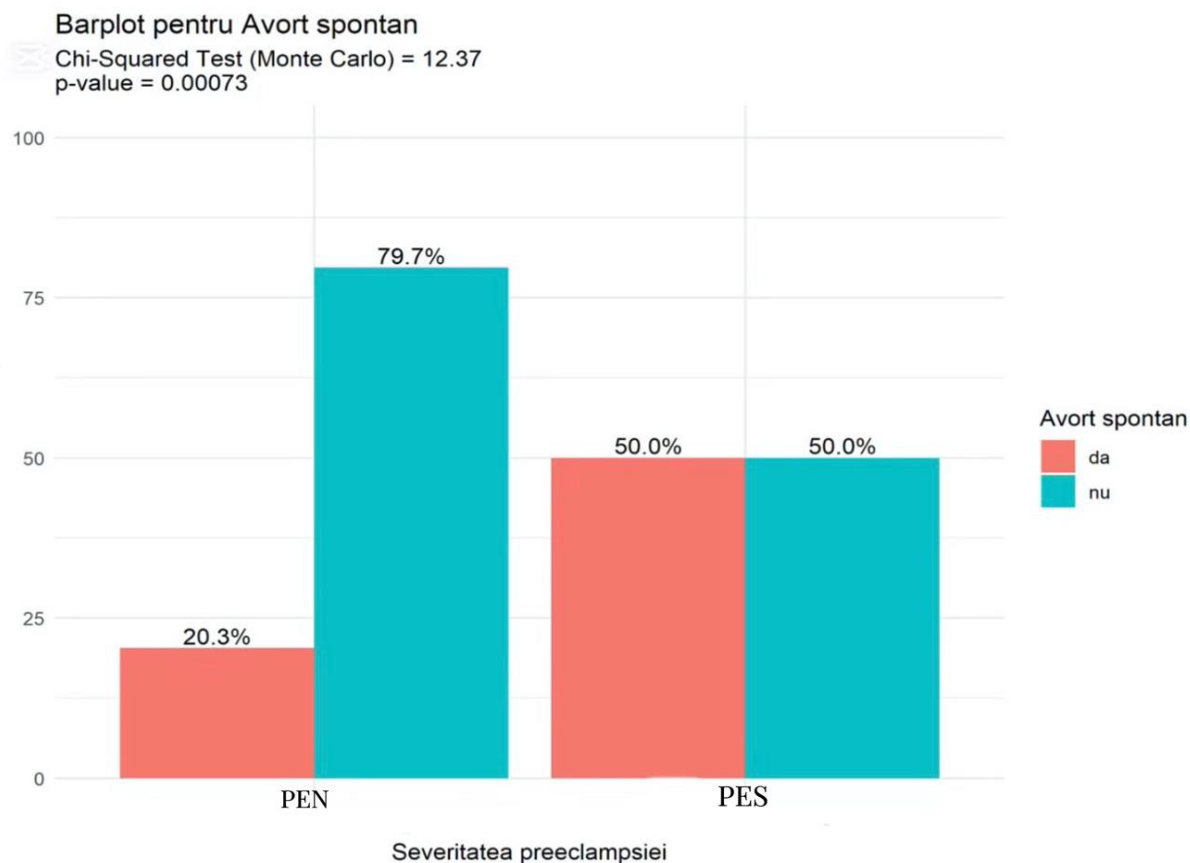


Figura 7. Repartizarea gravidelor în funcție de prezența avortului spontan în anamneză (%)

Aceste constatări sugerează o posibilă legătură între indicii studiați și apariția PE. Pacientele la care aceste caracteristici au fost stabilite în anamneză au nevoie de o grijă deosebită și de o monitorizare mai atentă în timpul sarcinii curente.

O altă etapă a cercetării efectuate a fost studierea afecțiunilor extragenitale, care pot contribui la favorizarea apariției PE sau la agravarea stării gravidelor cu PE. Acestea includ: boli cardiovasculare, boli urogenitale, trombofilii și tulburări ale metabolismului lipidic, manifestate prin obezitate.

Luând în considerare creșterea obezității în rândul femeilor din întreaga lume, care influențează starea de sănătate și sporește riscul apariției multiplelor patologii, inclusiv PE, femeile cu un IMC crescut înainte de sarcină au un risc mai mare de a dezvolta PE în sarcina curentă.

Analizând distribuția datelor în ambele loturi de cercetare în funcție de IMC, observăm că în lotul cu PEN acest indice a variat într-un interval cu un minim de 18,1 și un maxim de 30,2, media fiind de 24,26. Totodată, în lotul gravidelor cu PES, IMC a fost situat într-un interval cu un minim de 21,2 și un maxim de 39,2, media fiind de 27,29, obținându-se un rezultat semnificativ sub aspect statistic ($p < 0.005$). Astfel, putem concluziona că gravidele cu obezitate au un risc mai mare de a dezvolta PES.

Un alt parametru evaluat a fost adaosul ponderal patologic în timpul sarcinii. Respectiv, în lotul cu PEN, 16 (25,0%) gravide au prezentat creștere patologică în greutate, față de lotul cu PES, unde creșterea în greutate a fost înregistrată în 20 (31,3%) de cazuri, însă am obținut un rezultat nesemnificativ sub aspect statistic ($p = 0.55$).

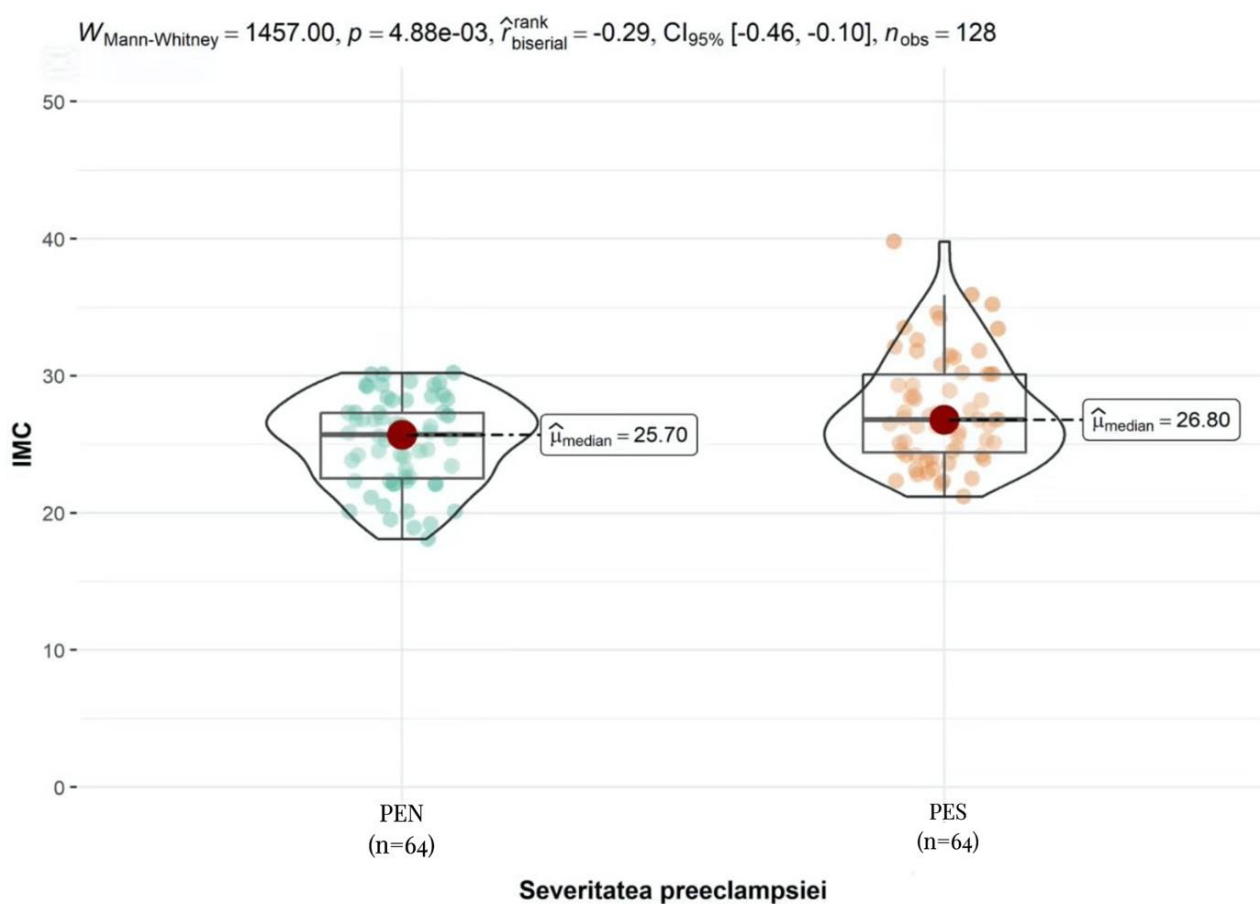


Figura 8. Repartizarea gravidelor în funcție de IMC

Patologia sistemului cardiovascular (SCV) studiată la gravide a inclus diverse afecțiuni cardiace congenitale sau dobândite, în lotul cu PEN 13 (20,3%) gravide au raportat tulburări ale SCV, iar în lotul gravidelor cu PES acestea au fost înregistrate mai frecvent, și anume în 23

(35,9%) de cazuri, observându-se astfel o predominanță a afecțiunilor SCV în lotul cu PES, iar rezultatele obținute sunt în concordanță cu datele descrise în literatura de specialitate.

Patologia sistemului urogenital a fost reprezentată de boli inflamatorii ale tractului urinar, pielonefrită cronică cu exacerbare în timpul sarcinii, bacteriurie asimptomatică și inflamație a vezicii urinare. Astfel, în lotul cu PEN, 7 (10,9%) gravide au prezentat boli urogenitale, iar în lotul cu PES astfel de boli au raportat doar 3 (4,7%) gravide.

Prezența trombofiliilor ereditare sau dobândite a fost rar întâlnită în rândul femeilor însărcinate din ambele grupuri, doar 4 (3,1%) gravide din numărul total raportând această afecțiune.

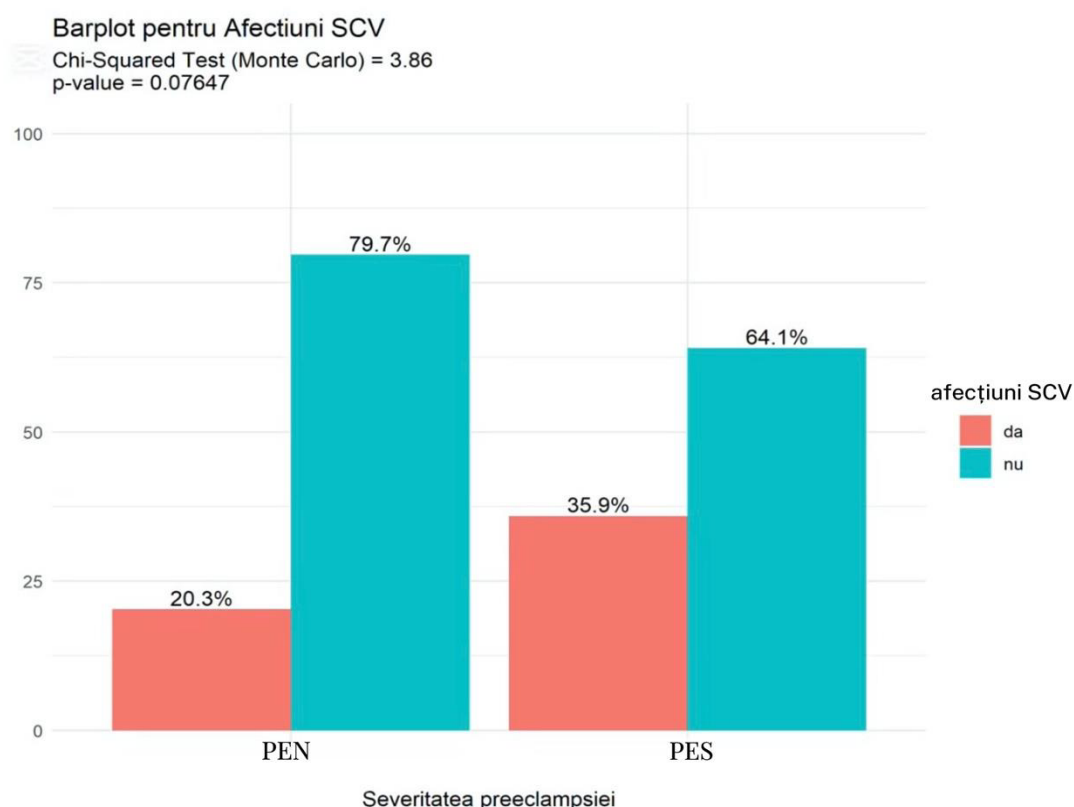


Figura 9. Repartizarea gravidelor în funcție de prezența afecțiunilor SCV (%)

Primul semn alarmant care poate indica prezența PE este creșterea valorilor TA. A fost studiată prezența valorilor TA crescute până la stabilirea diagnosticului de PE, ceea ce înseamnă că aceste paciente au fost anterior diagnosticate cu hipertensiune arterială gestațională și monitorizate în regim de staționar sau ambulator, prin urmare, în lotul cu PEN, hipertensiunea gestațională a fost prezentă în 30 (46,9%) de cazuri, iar în lotul cu PES a fost înregistrată în 55 (85,9%) de cazuri, obținându-se un rezultat semnificativ sub aspect statistic ($p < 0.001$), care ne arată că hipertensiunea gestațională poate evolua mai des în PES.

Printre cele mai frecvente manifestări clinice înregistrate la internare au fost cefaleea – în 70 (54,7%) de cazuri. Cefaleea servește drept criteriu alarmant în PE, sugerând afectarea SNC matern, fapt ce ar fi un factor de apreciere a severității PE și respectiv este prezentă mult mai des la gravidele cu PES; grețuri/vome au fost raportate în 22 (17,2%) de cazuri, tulburări de vedere în 23 (18,0%) de cazuri, durere epigastrică în 40 (31,3%) de cazuri și edeme patologice în 75 (58,6%) de cazuri, cu toate că edemele nu servesc drept criteriu de apreciere a severității PE, oricum, au fost raportate mai frecvent în lotul cu PES.

Unul dintre criteriile studiate la momentul spitalizării a fost iminența de naștere prematură în sarcina actuală, deoarece problemele de placentatie sunt asociate cu apariția PE. Din numărul total de 128 de gravide, iminența de naștere prematură a fost identificată la 15 (11,7%) gravide, iar în 113 (88,3%) cazuri acest lucru nu a fost raportat.

3.2. Evaluarea indicilor paraclinici în preeclampsie în trimestrul trei de sarcină

Dintre investigațiile de laborator, au fost analizate valorile hemoglobinei, trombocitelor, ALT, AST, bilirubinei totale și nivelul de proteine din urină în 24 de ore. Valorile acestor indici sunt raportate în Tabelul 1, fiind distribuite în funcție de severitatea PE.

Tabelul 1. Valorile indicilor de laborator în dependență de severitatea PE

Indicele analizat	PEN n=64	PES n=64	p
Hemoglobina g/l			0.4
< 71	2 (3.1%)	1 (1.6%)	
71-90	15 (23.4%)	21 (32.8%)	
91-110	47 (73.4%)	42 (65.6%)	
Trombocitele 10⁹ U/L			< 0.001
50.000-100.000	0 (0.0%)	2 (3.1%)	
100.000-150.000	4 (6.3%)	19 (29.7%)	
> 150.000	60 (93.8%)	43 (67.2%)	
ALAT U/L			< 0.001
> 41	7 (10.9%)	25 (39.1%)	
ASAT U/L			< 0.001
> 40	8 (12.5%)	29 (45.3%)	
Bilirubina totală mcmol/l			0.079
>17.5	3 (4.7%)	10 (15.6%)	

Examinând rezultatele analizei generale de sânge, am determinat valorile hemoglobinei și trombocitelor. Din numărul gravidelor cu PEN, la 2 dintre ele (3,1%) s-a stabilit nivelul hemoglobinei < 71 g/l, iar la 15 (23,4%) gravide s-a stabilit un nivel al hemoglobinei cuprins între 71-90 g/l.

În lotul gravidelor cu PES, nivelul hemoglobinei < 71 g/l a fost identificat în 1 (1,6%) caz, iar nivelul situat între 71-90 g/l – în 21 (32,8%) de cazuri.

Nivelul trombocitelor a fost mai mic în lotul gravidelor cu PES comparativ cu gravidele din grupul cu PEN. În lotul gravidelor cu PES au fost identificate 2 (3,1%) cazuri cu nivelul trombocitelor situat între 50.000-100.000 și 19 (29,7%) cazuri cu nivelul trombocitelor situat între 100.000-150.000. Iar în lotul cu PEN au fost depistate doar 4 (6,3%) cazuri cu nivelul trombocitelor situat între 100.000-150.000.

Astfel, putem observa că nivelul de hemoglobină și trombocite este corelat cu severitatea PE, raportând un nivel mai scăzut în cazurile cu PES.

Valorile proteinuriei în subgrupuri au variat în funcție de severitatea PE, respectiv, în cazul PEN, majoritatea participantelor – 51 (79,7%) au prezentat o proteinurie cu valori cuprinse între 0,03-1 g/l, iar în lotul cu PES, în 48 (75,0%) de cazuri au fost determinate valori situate în intervalul 2-5 g/l, iar în 4 (6,3%) cazuri o proteinurie cu valori mai mari de 5 g/l. Astfel, diferența de distribuție conform acestui indice între grupuri a avut o valoare semnificativă sub aspect statistic ($p=0.003$).

În analiza biochimică a sângelui s-au studiat valorile ALAT, ASAT și bilirubinei totale. Valori ALAT mai mari decât cele normale au fost stabilite în lotul gravidelor cu PEN în 7 (10,9%) cazuri, iar în lotul cu PES în 25 (39,1%) cazuri au fost prezente valori ALAT crescute, ($p<0.001$).

ASAT, în lotul gravidelor cu PEN, a avut valori mai mari decât norma în 8 (12,5%) cazuri, iar în lotul cu PES, valorile ASAT au fost mai crescute în 29 (45,3%) de cazuri ($p<0.001$). Nivelul bilirubinei totale în lotul cu PES a avut valori mai crescute decât norma în 10 (15,6%) cazuri, iar în lotul cu PEN, doar 3 (4,7%) gravide au prezentat valori crescute ale acestui indice ($p=0.079$).

Modul de naștere la gravidele cu PEN și PES a variat în subgrupuri, în cazul gravidelor cu PEN, nașterea prin cezariană s-a încheiat în 47 (73,4%) de cazuri, iar nașterea naturală în 17 (26,6%) cazuri; în cazul gravidelor cu PES nașterea a fost prin cezariană în 52 (81,3%) de cazuri, iar nașterea naturală în 12 (18,8%) cazuri.

Greutatea feților la naștere a variat semnificativ între grupuri, în grupul cu PEN greutatea feților a fost situată în intervalul 2800-3499 g în 28 (43,8%) de cazuri, iar în 12 (18,8%) cazuri greutatea feților a fost < 2799 g, în lotul cu PES au predominat feți cu greutatea la naștere < 2799 g în 29 (45,3%) de cazuri, iar în 24 (37,5%) de cazuri greutatea feților la naștere a fost între 2800-3499 g ($p=0.004$).

Starea nou-născuților a fost evaluată prin intermediul scorului Apgar la 1 minut și la 5 minute după naștere. În primul minut de viață, în lotul cu PEN o mare parte a nou-născuților – 51 (79,7%) au obținut 8-10 puncte conform scorului Apgar, iar în 12 (18,8%) cazuri au obținut 4-7 puncte.

În lotul cu PES, analizând datele scorului Apgar în primul minut, s-a observat că în 39 (60,9%) de cazuri a luat valori cuprinse între 4-7 puncte, în 23 (35,9%) de cazuri a fost cuprins între 8-10 puncte, iar în 1 (1,6%) caz s-au stabilit 0 puncte după Apgar, respectiv, s-a constatat o diferență statistică între loturile studiate ($p < 0.001$).

Analizând starea nou-născuților după 5 minute de la naștere, am observat că în lotul cu PEN, majoritatea nou-născuților – 52 (81,3%) au primit 8-10 puncte conform Apgar, iar în 12 (18,8%) cazuri 4-7 puncte. În lotul cu PES, 1 (1,6%) caz a fost identificat cu 0 puncte Apgar, 28 (43,8%) de nou-născuți au primit 4-7 puncte, iar în 35 (54,7%) de cazuri au fost evaluați cu 8-10 puncte după scorul Apgar ($p=0.005$).

Un indice important, care arată dacă a fost afectat nou-născutul de PE, este RCF (retenție de creștere a fătului). Analizând acest indice în loturile cercetate, putem observa că în lotul cu PEN în 11 (17,2%) cazuri a fost stabilit RCF, iar în lotul cu PES s-a relatat mai frecvent această complicație, și anume în 20 (31,3%) de cazuri ($p=0.003$).

Femeile însărcinate care dezvoltă PE pot prezenta frecvent în anamneză avorturi spontane – 45 (35,2%), cu predominanță în lotul cu PES – 32 (50,0%) față de PEN – 13 (20,3%), sarcini stagnante – 38 (29,7%), cu o prevalență a cazurilor în lotul cu PES – 26 (40,6%) față de lotul cu PEN – 12 (18,8%) și prezența patologiei SCV – 36 (28,1%).

Femeile însărcinate cu un IMC crescut înainte de sarcină au un risc mai mare de a dezvolta PES comparativ cu PEN ($p=0.005$).

Prezența hipertensiunii gestaționale la gravide poate fi complicată cu PE pe parcursul sarcinii, astfel, 85 (66,4%) din numărul total de gravide care au fost monitorizate cu hipertensiune gestațională au dezvoltat ulterior PE ($p < 0.001$), în special PES – 55 de gravide (85,9%).

Rata operațiilor cezariene cauzate de PE este în creștere, din numărul total de gravide în 99 (77,3%) de cazuri sarcina a fost finisată prin OC.

Analiza datelor obținute în urma studiului retrospectiv relevă că gravidele la care au fost prezente în anamneză avorturile spontane și sarcinile stagnante au un risc mai mare de a dezvolta PE severă. IMC crescut la femei este, de asemenea, asociat cu apariția PE, iar ținând cont de faptul că obezitatea este în creștere în întreaga populație și în special la femei, acest lucru ar putea duce la o creștere a numărului de cazuri de PE în viitor, în special PES, ceea ce poate avea consecințe grave pentru sănătatea mamei și a fătului.

Odată cu creșterea numărului de cazuri de PES, crește și numărul fetoilor afectați de RCF și prematuritate, respectiv, se majorează numărul operațiilor cezariene. Astfel, se justifică efectuarea de studii suplimentare pentru a stabili cei mai frecvenți factori de risc pentru PE la gravide și descoperirea noilor biomarkeri pentru prezicerea PE.

4. PROGNOTICLUL PREECLAMPSIEI LA GRAVIDELE CU FACTORI DE RISC ÎN TRIMESTRUL TREI DE SARCINĂ

4.1. Analiza particularităților clinico-evolutive la gravidele cu și fără preeclampsie în trimestrul trei de sarcină

PE este o patologie multisistemică și rămâne a fi actuală în obstetrica contemporană. Sporind morbiditatea și mortalitatea materno-fetală, ea reprezintă de la 2% până la 8% din complicațiile legate de sarcină la nivel mondial [43].

În ultimii ani este stabilit tot mai frecvent acest diagnostic, una din cauze poate fi sporirea incidenței globale a obezității în rândul femeilor și a afecțiunilor asociate sarcinii [18]. Astfel, ținând cont de faptul că PE afectează starea materno-fetală, am efectuat o analiză a evoluției sarcinii la gravidele cu PE în trimestrul trei de sarcină.

Pentru atingerea scopului propus, a fost efectuat un studiu prospectiv, realizat în perioada 2018-2023. În cercetarea curentă, au fost incluse 96 de gravide, divizate în două loturi: L_1 – gravide diagnosticate cu PE (lotul de studiu), L_0 – gravide ce nu au prezentat diagnostic de PE (lotul de control). Astfel, conform capitolului *Materiale și metode de cercetare*, loturile au cuprins câte 48 de gravide fiecare.

În analiza generală a populației au fost descrise caracteristici precum *Starea civilă, Studiile obținute, Tipul de activitate, Condițiile de trai*, care vin să ofere o anumită caracterizare a respondentelor din loturile de cercetare. Studiul a relevat că majoritatea femeilor au un anumit nivel de inteligență și un nivel social peste medie, dar fără diferență semnificativă în funcție de loturi.

Unii din factorii nocivi, fumatul și consumul de alcool, având în vedere efectele negative descrise în literatura de specialitate [24, 58] și fiind cunoscuți de marea parte a populației generale, au lipsit în mod evident la gravidele cercetate din ambele loturi, astfel, 97.9% (IC 95% 93.5, 99.6) dintre femei nu au fumat și 100% nu au întrebuințat alcool. Un alt aspect important al sănătății feminine și al evoluției unei sarcini este regularitatea ciclului menstrual, caracteristică pentru 82.3% (IC 95% 73.8, 88.9) dintre femei.

Vârsta femeilor incluse în studiu a oscilat într-un interval cu un minim de 18 ani și un maxim de 43 de ani, cu o medie de 30 ani și o abatere standard de la medie de 6 ani.

Studiile de specialitate au arătat o influență directă a IMC asupra concepției unui copil și asupra apariției diferitor complicații în timpul sarcinii [16, 28, 99], prin urmare, unele gravide incluse în studiu au avut un IMC de 18.6, iar altele au avut un IMC de 43.7. În medie, IMC a fost 24.9, cu o abatere standard de 3.5.

În tabelul 2 este expusă statistica descriptivă comparativă a loturilor din cercetare.

Tabelul 2. Caracteristica generală a gravidelor incluse în studiu

Caracteristica generală Evaluare comparativă		Lotul cercetării							
		Lotul de control (fără PE)				Lotul de studiu (cu PE)			
		N	%	IÎ 95% (limita de jos)	IÎ 95% (limita de sus)	N	%	IÎ 95% (limita de jos)	IÎ 95% (limita de sus)
Starea civilă	Căsătorită	47	97.9	90.7	99.8	48	100.0	.	.
	Celibatară	1	2.1	0.2	9.3	0	0.0	.	.
Studii	Medii	10	20.8	11.2	33.8	20	41.7	28.5	55.8
	Superioare	38	79.2	66.2	88.8	28	58.3	44.2	71.5
Activitate	Fizică	8	16.7	8.2	29.0	10	20.8	11.2	33.8
	Intelectuală	40	83.3	71.0	91.8	38	79.2	66.2	88.8
Condiții de trai	Nefavorabile	2	4.2	0.9	12.7	2	4.2	0.9	12.7
	Favorabile	46	95.8	87.3	99.1	46	95.8	87.3	99.1
Ciclul menstrual	Neregulat	6	12.5	5.4	24.0	11	22.9	12.8	36.2
	Regulat	42	87.5	76.0	94.6	37	77.1	63.8	87.2
		Min., Max.	Med. (SD)	Median	Percen. 25, 75	Min., Max.	Med. (SD)	Median	Percen. 25, 75
Vârsta, ani		19, 39	30	31	26, 33	18, 43	30	31	25, 35
IMC		21.4, 30.2	23.5	23.3	22.3, 24.2	18.64, 43.7	26.4	26.3	23.1, 28.8

Toate participantele la studiu erau căsătorite: 100% în L₁ și 97.9% (IC 95% 90.7, 99.8) în L₀. Astfel, observăm că predomină femeile căsătorite în ambele loturi de cercetare. Diferența distribuției pacientelor după starea civilă a fost stabilită aplicând testul Pearson Chi pătrat. Valoarea testului a fost 1,011 (Anexa 2), fiind nesemnificativă sub aspect statistic (df = 1, p = 0.315).

Nivelul de educație al persoanelor susține înțelegerea diferitor informații în mod corespunzător și corect, favorizând, de cele mai multe ori, luarea unor decizii corecte în diferite situații. Se observă clar o predominare a studiilor superioare și a activității cotidiene intelectuale în rândul gravidelor din loturile cu și fără PE.

Altfel spus, nivelul de educație al unei femei ar putea determina înțelegerea mult mai corectă a informațiilor legate de evoluția și complicațiile unei sarcini.

Studii superioare în lotul de control au avut 79.2% (IC 95% 66.2, 88.8), ceea ce a ridicat până la 83.3% (IC 95% 71.0, 91.8) frecvența relativă a gravidelor cu activitate intelectuală din lotul fără PE (L₀) și la 58.3% (IC 95% 44.2, 71.5) a gravidelor cu PE care au avut studii superioare,

dintre care 79.2% (IC 95% 66.2, 88.8) au prezentat mod intelectual de activitate în lotul gravidelor cu PE.

În Anexa 3 sunt reflectate datele testului Pearson Chi pătrat, pentru a demonstra dacă există diferență de repartizare a studiilor în cele două loturi de cercetare participante în studiu. Valoarea testului a fost, inițial, egală cu 4.848, semnificativă sub aspect statistic ($df = 1$, $p = 0.028$), însă, din motivul prezenței doar a unui singur grad de libertate, s-a efectuat corecția continuității și s-a obținut valoarea 3.927, $p = 0.48$. Astfel, s-a observat că există diferențe de repartizare, ne semnificative sub aspect statistic, a gravidelor cu și fără PE după nivelul de studii.

Pentru a studia diferențele în distribuția pacientelor din cele două loturi după modul de activitate zilnică pe care o practică, s-a efectuat testul Pearson Chi pătrat. Valoarea testului a fost inițial egală cu 0.274 (Anexa 4), fiind ne semnificativă ($df = 1$, $p = 0.601$). Astfel, s-a observat lipsa unor diferențe de repartizare a valorilor variabilei date după modul de activitate.

Condițiile de trai au un rol important în evoluția sănătoasă a unei sarcini, însă nu neapărat contribuie la apariția PE. Majoritatea gravidelor au avut condiții favorabile de trai, circa 95.8% (IC 95% 87.3, 99.1) pentru ambele loturi de cercetare. Conform datelor studiului, condițiile de trai sunt favorabile în ambele loturi de cercetare și nu ar favoriza apariția PE (Anexa 5).

Fumatul reprezintă un factor de risc major pentru apariția diferitor complicații în timpul sarcinii. Prin urmare, fiind cunoscut riscul fumatului, acesta este abandonat de către gravidă de cele mai multe ori chiar înainte de a concepe un copil. Fumatul și consumul de alcool au fost evitate de către aproape toate gravidele participante în studiu, mai exact, 97.9% (IC 95% 90.7, 99.8) nu au fumat în ambele loturi de cercetare și 100% nu au consumat alcool. Aproape toate gravidele incluse în studiu nu au fost fumătoare, atât în lotul cu PE, cât și în lotul fără PE ($p = 1.000$).

Ciclul menstrual neregulat a fost prezent la 12.5% (IC 95% 5.4, 24.0) dintre gravidele fără PE comparativ cu 22.9% (IC 95% 12.8, 36.2) dintre gravidele diagnosticate cu PE.

Vârsta gravidelor < 18 ani sau > 40 de ani este asociată cu un risc mai crescut de a dezvolta PE, conform datelor din literatură. Astfel, analizând gravidele din loturile cercetate după acest criteriu, s-a determinat că vârsta pacientelor a variat într-un interval de 19 ani și 39 de ani pentru L_0 , cu o medie de 30 de ani și o deviație standard de 5 ani, iar pentru L_1 a oscilat între 18 ani și maxim 43 de ani, cu o medie de 30 de ani și o deviație standard de 7 ani.

Repartizarea datelor după vârsta pacientelor a fost ilustrată în Anexa 9, unde s-a calculat testul Mann-Whitney.

În figura 10, sunt prezentate diagramele box-plot ale vârstei pacientelor pentru ambele loturi de cercetare. Astfel, putem analiza distribuția datelor ambelor loturi, observând că nu apar scoruri extreme în grafic. În lotul de cercetare vârsta pacientelor diagnosticate cu PE a avut mediana egală

cu 31 de ani, iar valorile s-au situat într-un interval cu un minim de 18 ani și un maxim de aproximativ 43 de ani.

În lotul de control se vizualizează un minim de aproximativ 19 ani, un maxim de aproximativ 39 de ani, mediana șirului de date având valoarea de aproximativ 31 de ani. Respectiv, după criteriul de vârstă a gravidelor nu am determinat o diferență între loturile studiate.

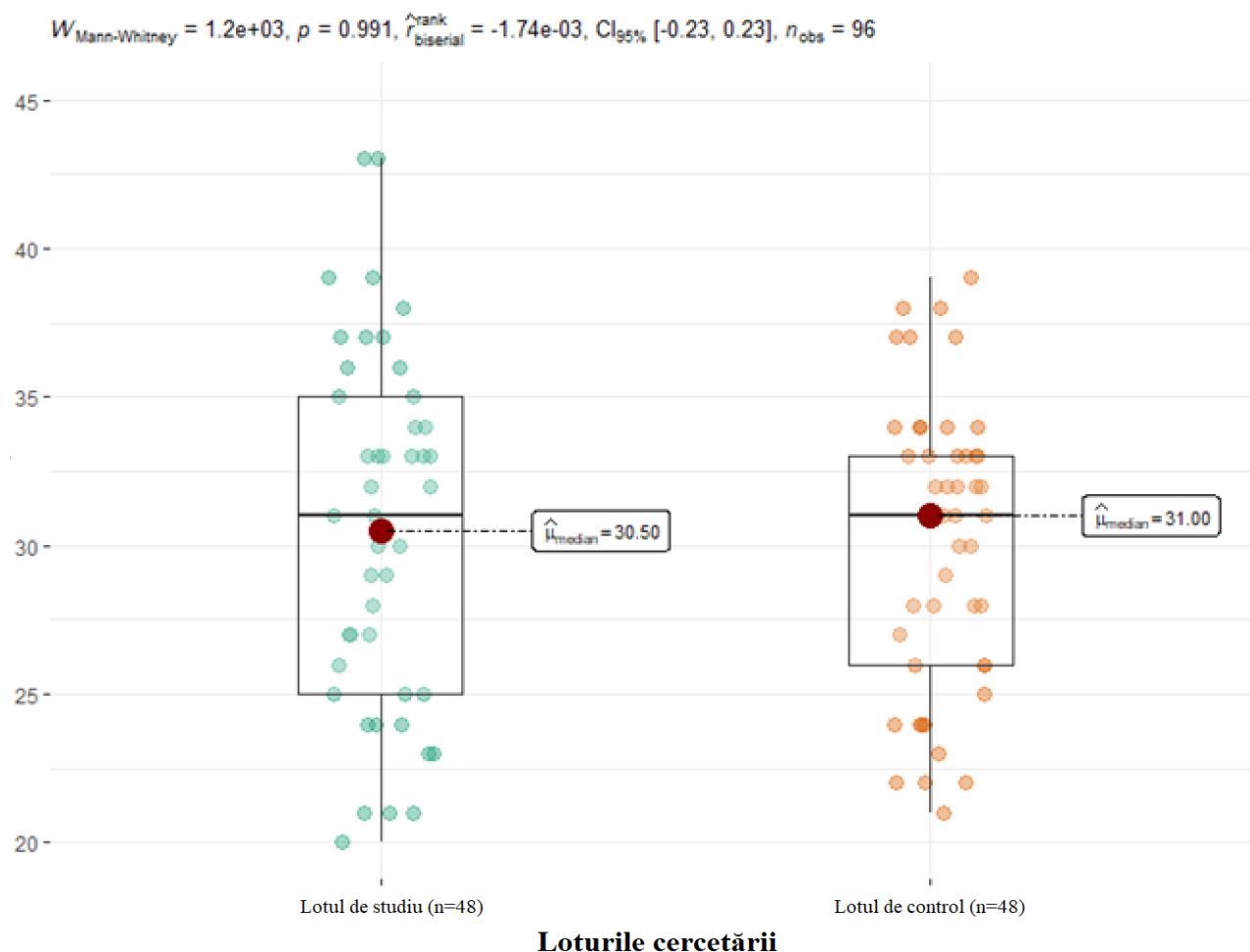


Figura 10. Repartizarea gravidelor conform grupelor de vârstă (ani)

Afecțiunile metabolice, cum ar fi disfuncția lipidică sau obezitatea, care prezintă o creștere îngrijorătoare la nivel mondial, influențează starea de sănătate a femeilor nu doar prin probleme de infertilitate, hipertensiune arterială sau risc de complicații cardiovasculare pe parcursul vieții, ci și prin creșterea riscului de dezvoltare a PE [17].

În figura 11 sunt prezentate diagramele box-plot ale IMC al pacientelor pentru ambele loturi de cercetare. Prin urmare, analizând distribuția datelor ambelor loturi de cercetare, observăm prezența scorurilor extreme.

IMC al lotului diagnosticat cu PE a variat într-un interval cu minim 18.6 și maxim 43.7. Media lotului L₁ a fost 26,3, cu o abatere standard de 1.8.

În lotul gravidelor fără PE, IMC a fost situat într-un interval cu un minim de 21.4 și un maxim de 30.2, mediana IMC este situată la aproximativ 23.3. Minimul șirului de date se află la valoarea 21, maximul la valoarea de aproximativ 26.

Scoruri extreme sunt în pozițiile 44 și 10. Scorul din poziția 10 este foarte îndepărtat.

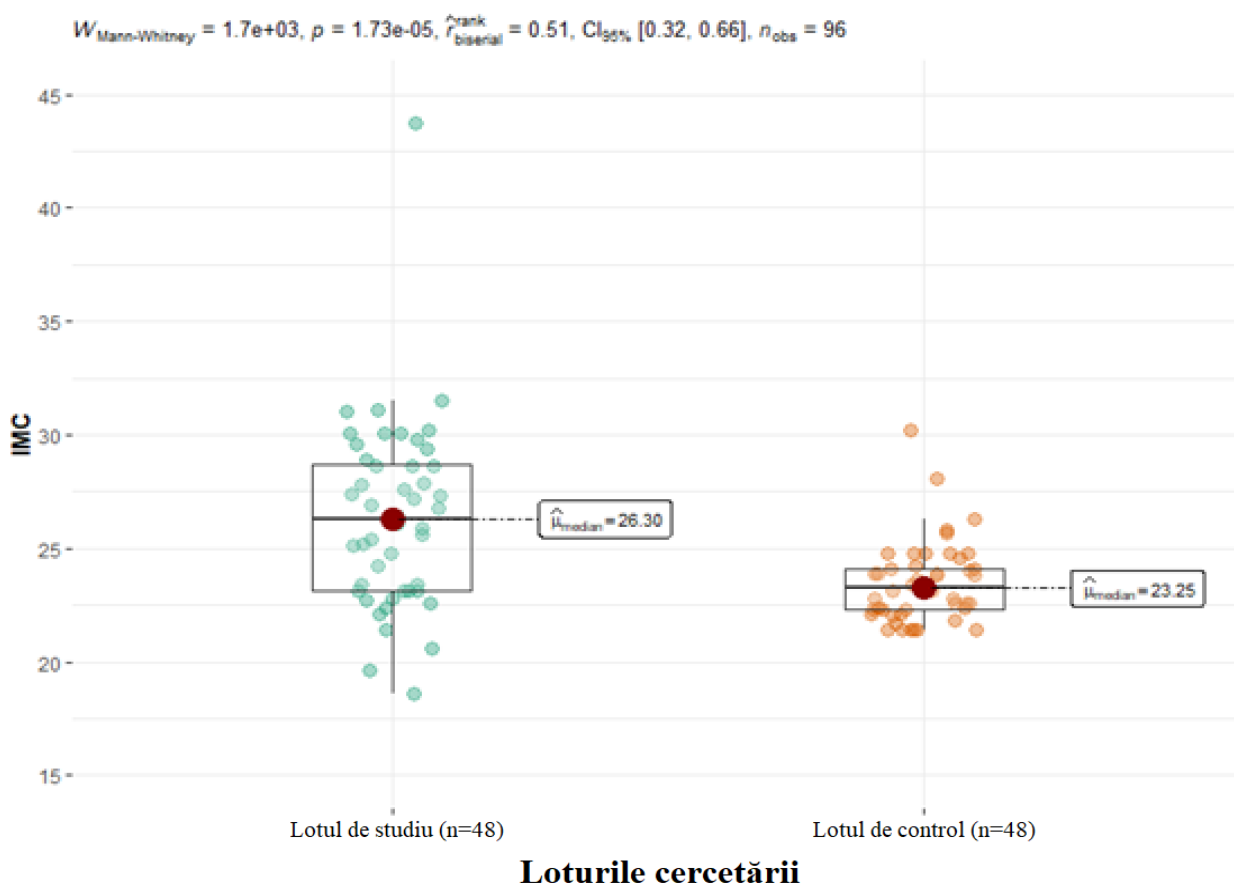


Figura 11. Repartizarea gravidelor conform IMC

S-a calculat testul Mann-Whitney pentru a determina dacă IMC crescut al pacientelor este asociat cu riscul de a dezvolta PE. Din aceste date se poate deduce că IMC a fost semnificativ mai mare în grupul gravidelor cu PE (U= 1738.5, p < 0.001) comparativ cu grupul gravidelor fără PE (Anexa 10). Astfel, putem concluziona că femeile cu IMC crescut au un risc mai mare de a dezvolta PE în comparație cu femeile al căror IMC este situat în limitele normei.

Primul ciclu menstrual pentru ambele loturi de cercetare a apărut la o vârstă care a variat între 11 ani și 15 ani, cu media de 13 ani și cu o abatere standard de 1 an, pentru ambele loturi de

cercetare. Diagrama box-plot din Figura 12 ilustrează distribuția datelor *Menarhei* în ambele loturi de cercetare.

S-a efectuat testul Mann-Whitney pentru a stabili dacă există diferențe semnificative pentru vârsta apariției primei menstruații între loturile de cercetare. Astfel, s-a obținut $U = 1227.5$, rezultat nesemnificativ sub aspect statistic ($p = 0.56$), ceea ce infirmă ipoteza cercetată (Anexa 11).

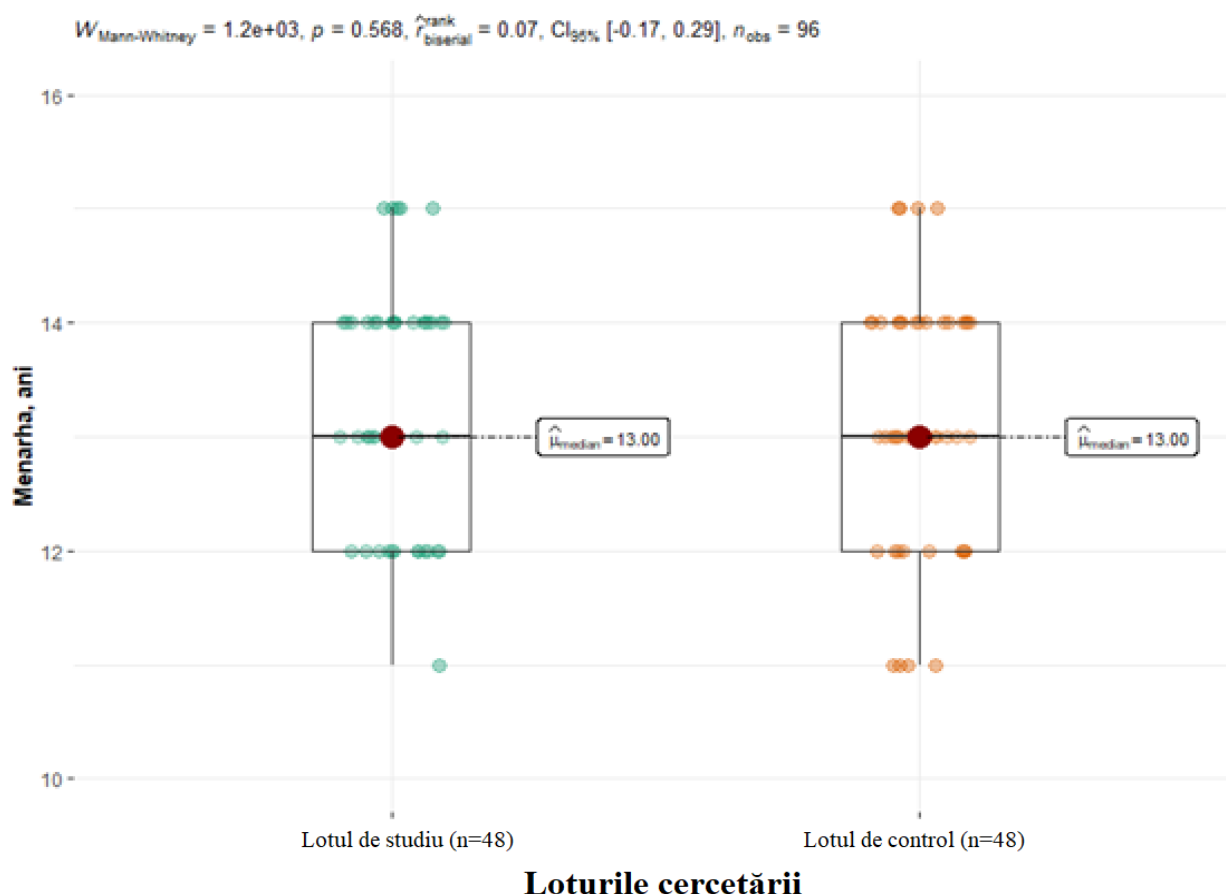


Figura 12. **Repartizarea conform vârstei menarhei (ani)**

Tabelul 3 prezintă statistica descriptivă comparativă a datelor anamnestice ginecologice din ambele loturi de cercetare.

A fost evaluată anamneza obstetricală agravată. Anamneza privind avorturile spontane și sarcinile stagnate, nașteri premature, RCF, decese antenatale reprezintă un aspect important, având în vedere posibila implicare a coagulopatiilor în cauza acestor complicații. Este cunoscut faptul că coagulopatiile, cum ar fi sindromul antifosfolipidic, reprezintă unul dintre factorii de risc recunoscuți pentru dezvoltarea PE, conform literaturii de specialitate.

Astfel, investigarea istoricului obstetrical al pacientelor poate oferi informații relevante pentru evaluarea riscului de PE. Este important să fie monitorizat mai minuțios acest grup de

paciente și să se ofere îngrijire adecvată, pentru a reduce riscul de complicații în sarcinile ulterioare.

Caracteristicile după Metoda de contracepție folosită relevă că 87.5% (IC95% 76.0, 94.6) în ambele loturi au folosit alte metode decât COC, care a fost aplicată în proporție de doar 12.5% (IC95% 5.4, 24.0) în lotul fără PE și în doar 8.3% (IC95% 2.9, 18.6) în lotul cu PE. DIU a fost cea mai neutilizată metodă de contracepție, folosită în proporție de doar 4.2% (IC95% 0.9, 12.7) în lotul gravidelor cu PE.

Tabelul 3. Anamneza gravidelor din loturile cercetării

Anamneza gravidelor (evaluarea comparativă)		Loturile cercetării							
		Lotul de control (fără PE)				Lotul de studiu (cu PE)			
		N	%	Î 95% (limita de jos)	Î 95% (limita de sus)	N	%	Î 95% (limita de jos)	Î 95% (limita de sus)
Metode de contracepție folosite	Altele	42	87.5	76.0	94.6	42	87.5	76.0	94.6
	COC	6	12.5	5.4	24.0	4	8.3	2.9	18.6
	DIU	0	0.0	.	.	2	4.2	0.9	12.7
Avort spontan	Nu	42	87.5	76.0	94.6	32	65.5	56.0	84.6
	Da	6	12.5	5.4	24.0	16	34.5	25.4	44.0
Avort medical	Nu	43	89.6	78.7	95.9	41	85.4	73.5	93.2
	Da	5	10.4	4.1	21.3	7	14.6	6.8	26.5
Sarcină stagnată	Nu	44	91.7	81.4	97.1	46	95.8	87.3	99.1
	Da	4	8.3	2.9	18.6	2	4.2	0.9	12.7
Nașteri premature	Nu	48	100.0	.	.	46	95.8	87.3	99.1
	Da	0	0.0	.	.	2	4.2	0.9	12.7
Decese antenatale	Nu	48	100.0	.	.	46	95.8	87.3	99.1
	Da	0	0.0	.	.	2	4.2	0.9	12.7
Sarcină multiplă	Nu	48	100.0	.	.	48	100.0	.	.
	Da	0	0.0	.	.	0	0.0	.	.
Operație cezariană	Nu	47	97.9	90.7	99.8	46	95.8	87.3	99.1
	Da	1	2.1	0.2	9.3	2	4.2	0.9	12.7
Moarte intranatală	Nu	48	100.0	.	.	47	97.9	90.7	99.8
	Da	0	0.0	.	.	1	2.1	0.2	9.3
RCF	Nu	48	100.0	.	.	48	100.0	.	.
	Da	0	0.0	.	.	0	0.0	.	.
HTA gestațională	Nu	48	100.0	.	.	47	97.9	90.7	99.8
	Da	0	0.0	.	.	1	2.1	0.2	9.3
Preeclampsie/ eclampsie	Nu	48	100.0	.	.	47	97.9	90.7	99.8
	Da	0	0.0	.	.	1	2.1	0.2	9.3

Pentru a vedea dacă diferențele de distribuție între loturi pentru *Metode de contracepție folosite* au semnificație statistică, s-a efectuat testul Pearson Chi pătrat, care a avut valoarea 2,400 ($df = 2$, $p = 0.3$) (Anexa 12). Astfel, putem concluziona că loturile din cercetare nu erau diferite sub aspectul metodei de contracepție folosite.

Pe lângă PE, avorturile spontane în antecedente pot fi rezultatul acelorași dereglări structurale ale arterelor spiralate ale uterului, ceea ce le-ar putea asocia frecvența observată la gravide [23, 62]. În mod evident, avorturile spontane pot masca deseori alte diferite probleme ale stării generale de sănătate a femeii [65, 74].

Avorturile spontane în anamneză au fost prezente în ambele loturi de cercetare, însă se poate observa că în lotul gravidelor cu PE 16 (34.5%) gravide au relatat prezența avortului spontan în anamneză, în timp ce în lotul fără PE au fost constatate doar în 6 (12.5%) cazuri. Respectiv, s-a observat o asociere între avortul spontan în anamneză și PE.

Un alt factor de risc pentru sănătatea reproductivă a femeii este avortul medical. Avort medical au avut în antecedente 10.4% (IC95% 4.1, 21.3) din lotul gravidelor fără PE și 14.6% (IC95% 6.8, 26.5) din lotul gravidelor cu PE. Prin urmare, s-a observat lipsa unei asocieri între avortul medical și diagnosticul de PE.

Antecedente ginecologice sub forma *Sarcinii stagnante* au fost declarate în cazul a 8.3% (IC95% 2.9, 18.6) dintre gravidele lotului fără PE și în cazul a 4.2% dintre gravidele lotului cu PE.

Totuși, sarcinile stagnante nu au fost frecvent întâlnite atât la gravidele fără PE, cât și în rândul gravidelor diagnosticate cu PE, fiind nesemnificative ($df = 1$, $p = 0.39$), astfel, nu s-a observat nicio asociere între sarcina stagnată și diagnosticul de PE.

Nașteri premature au avut doar 4.2% (IC95% 0.9, 12.0) în lotul gravidelor diagnosticate cu PE. Astfel, Testul Pearson Chi pătrat calculat (Anexa 16), arată dacă a fost o diferență de repartizare a gravidelor cu nașteri premature în antecedente în loturile incluse în studiu.

Rezultatul testului a fost inițial egal cu 2.04 (Anexa 16), fiind nesemnificativ sub aspect statistic ($df = 1$, $p = 0.15$), iar după corecția de continuitate, valoarea testului a devenit egală cu 0.51 ($p = 0.47$). Prin urmare, putem concluziona că nu există o diferență semnificativă între frecvențele observate și cele așteptate în loturile de studiu.

De asemenea, se observă o incidență scăzută a deceselor antenatale în antecedente în loturile de studiu. Diferențele de distribuție a gravidelor din loturile de cercetare după antecedentele deceselor antenatale au fost studiate prin aplicarea testului Pearson Chi pătrat. Valoarea testului a fost inițial egală cu 2.04 (Anexa 17), nesemnificativă sub aspect statistic ($df = 1$, $p = 0.15$). Prin urmare, putem concluziona că nu există diferențe de repartizarea a gravidelor după antecedentele deceselor antenatale.

Sarcină multiplă nu a fost înregistrată în antecedente la nicio gravidă.

Operația cezariană a fost un eveniment destul de rar în antecedentele gravidelor din ambele loturi, fiind constatată în proporție de 2.1% (IC95% 0.2, 9.3) la nașterile gravidelor fără PE și de 4.2% (IC95% 0.9, 12.7) la nașterile gravidelor cu PE (tabelul 3).

Repartizarea datelor după numărul de operații cezariene suportate de gravidele incluse în studiu este ilustrată în Anexa 19, efectuându-se testului Pearson Chi pătrat. Valoarea testului a fost inițial egală cu 0.34, nesemnificativă sub aspect statistic ($df = 1$, $p = 0.55$), ulterior, după ce s-a efectuat corecția de continuitate, datorită unui singur grad de libertate, s-a obținut 0.00 ($p = 1.000$).

Prin urmare, nu există o asociere semnificativă între numărul de operații cezariene suportate în antecedente și apariția PE.

Moartea intranatală a fost declarată într-un singur caz în lotul gravidelor cu PE. Frecvențele cazurilor de moarte intranatală ne demonstrează o rată extrem de joasă în rândul respondentelor incluse în studiu. Majoritatea respondentelor incluse în studiu nu au suferit experiența negativă a unei pierderi intranatale, fapt demonstrat prin rezultatele testului Pearson Chi pătrat expus în Anexa 20. Astfel, nu există diferențe de distribuție a gravidelor în loturile de cercetare după incidența morții intranatale.

Creșterea fetală este un parametru caracteristic al stării de bine fetale. Sarcina complicată cu RCF, definită ca un proces patologic de creștere redusă a fătului, a fost asociată cu o creștere a mortalității perinatale, iar o greutate fetală sub percentila 10 crește semnificativ riscul de mortalitate [48, 52].

Din acest motiv, este important să se analizeze anamneza pacientelor cu privire la prezența RCF. În studiul actual RCF *în antecedente* nu a fost declarată de nicio gravidă din loturile cercetării.

Hipertensiunea arterială indusă de sarcină a fost semnalată în 6-10% din cazuri [83]. Din acest motiv, pacientele au răspuns la întrebarea privind HTA gestațională întâlnită în antecedente.

Pentru a vedea diferența de distribuție a gravidelor după acest criteriu, s-a efectuat testul Pearson Chi pătrat, care a fost, inițial, egal cu 1.011 ($df = 1$, $p = 0.31$) (Anexa 22). Altfel spus, nu a existat nicio diferență semnificativă între frecvențele observate și cele așteptate în cazul antecedentelor de HTA gestațională a gravidelor în loturile de cercetare.

PE/eclampsie s-au înregistrat doar în istoricul medical al unui singur caz în lotul gravidelor diagnosticate cu PE. Antecedentele de eclampsie și PE în loturile de studiu nu demonstrează o diferență de repartizare a datelor respective. În Anexa 23 s-a calculat testul Pearson Chi pătrat pentru a evalua diferența de repartitie a gravidelor după antecedente de eclampsie sau PE și s-a obținut valoarea 1.011 ($df = 1$, $p = 0.31$), nesemnificativă sub aspect statistic.

Deși hipertensiunea gestațională și PE în anamneza femeilor însărcinate sunt considerate factori de risc pentru apariția PE în sarcina actuală, în cazul studiului efectuat, cu toate că au fost depistate doar în lotul cu PE, nu au avut o semnificație statistică.

Alte complicații au fost observate la 6.3% (IC95% 1.8, 15.7) dintre gravidele fără PE, iar *Hemoragie postpartum* a fost declarată de o singură gravidă din același lot. Pentru distribuția rezultatelor *Alte complicații* din loturile de studiu a fost calculat testul Pearson Chi pătrat, al cărui rezultat a fost expus în Anexa 24. Astfel, s-a obținut valoarea 3.09 ($df = 1$, $p = 0.078$), nesemnificativă sub aspect statistic, și s-a efectuat corecția de continuitate, obținându-se valoarea 1.37 ($p = 0.24$), la fel, nesemnificativă sub aspect statistic. Prin urmare, putem menționa că nu există nicio diferență de distribuție a datelor între loturile de cercetare.

Următoarea etapă a cercetării a implicat evaluarea condițiilor medicale independente de sarcină, pe fundalul cărora s-a dezvoltat PE. Printre acestea se numără patologia cardiovasculară (incompetența aparatului valvular, MCC, aritmii cardiace), patologia endocrină, în special hipo- și hipertiroidismul, diabetul zaharat, afecțiuni hepatice, patologia sistemului renal (pielonefrite cronice sau acute, glomerulonefrite, litiază renală), trombofilii dobândite sau ereditare. Toți acești factori recunoscuți predispun la apariția PE.

În Tabelul 4 este prezentată statistica descriptivă a maladiilor generale din antecedentele gravidelor incluse în studiu.

Astfel, *Afecțiuni ale sistemului nervos* nu au suportat niciuna dintre gravidele din lotul celor nediagnosticate cu PE și doar 2.1% (IC95% 0.2, 9.3) dintre gravidele diagnosticate cu PE. Pentru a cerceta diferența de distribuție a variabilei *Afecțiuni ale sistemului nervos în antecedente*, în Anexa 26 au fost ilustrate rezultatele testului Pearson Chi pătrat. Astfel, s-a obținut valoarea 1.011 ($df = 1$, $p = 0.31$), nesemnificativă sub aspect statistic. Prin urmare, rezultatele obținute relevă faptul că nu există nicio diferență de distribuție a rezultatelor în loturile de cercetare.

Afecțiuni ale sistemului respirator au avut în antecedente 6.3% (IC95% 1.8, 15.7) dintre gravidele din lotul celor nediagnosticate cu PE și 4.2% (IC95% 0.9, 12.7) dintre gravidele diagnosticate cu PE.

Repartiția datelor după *Afecțiunile sistemului respirator în antecedente* este reprezentată în Anexa 27, după ce a fost calculat testul Pearson Chi pătrat. Valoarea testului a fost 0.000 ($p = 1.000$), nesemnificativă sub aspect statistic.

Afecțiuni ale sistemului digestiv au relatat 2.1% (IC95% 0.2, 9.3) dintre gravide în ambele loturi de cercetare. Diferența de distribuție a loturilor de studiu după afecțiuni digestive în antecedente este și de această dată nesemnificativă sub aspect statistic, obținându-se o valoare a testului Pearson Chi pătrat de 0.000 ($df = 1$, $p = 1.000$) (Anexa 28). Astfel, putem constata că nu există o diferență de repartiție a gravidelor din cele două loturi după acest criteriu.

Afecțiuni hepatice în antecedente au avut doar 2.1% (IC95% 0.2, 9.3) dintre gravidele din lotul celor fără PE și o frecvență ușor mai mare, de aproximativ 6.3% (IC95% 1.8, 15.7), s-a înregistrat în lotul gravidelor diagnosticate cu PE. Afecțiunile hepatice sunt destul de frecvent întâlnite în rândul populației, însă nu există studii care le-ar asocia cu o rată mai mare de apariție a PE.

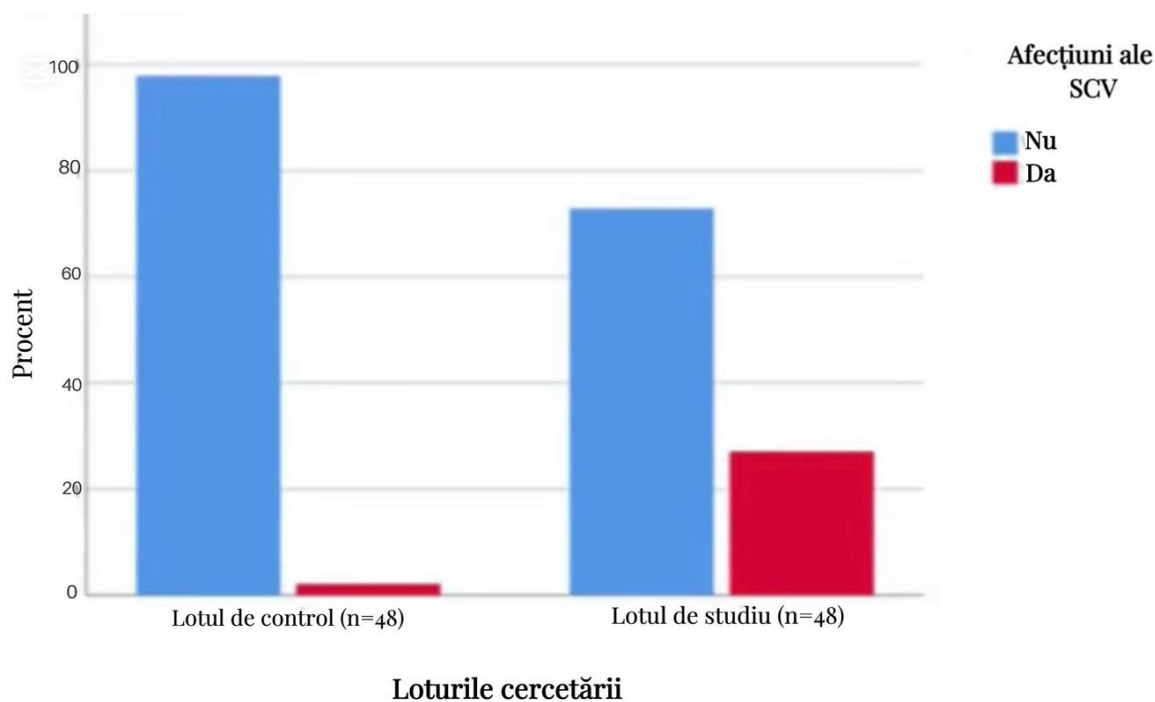
Tabelul 4. Repartizarea după frecvența patologiilor concomitente în anamneză

Anamneza patologii concomitente		Loturile cercetării							
		Lotul de control (fără PE)				Lotul de studiu (cu PE)			
		N	%	ÎÎ 95% (limita de jos)	ÎÎ 95% (limita de sus)	N	%	ÎÎ 95% (limita de jos)	ÎÎ 95% (limita de sus)
Afecțiuni ale sistemului nervos în antecedente	Nu	48	100.0	.	.	47	97.9	90.7	99.8
	Da	0	0.0	.	.	1	2.1	0.2	9.3
Afecțiuni ale sistemului respirator în antecedente	Nu	45	93.8	84.3	98.2	46	95.8	87.3	99.1
	Da	3	6.3	1.8	15.7	2	4.2	0.9	12.7
Afecțiuni ale sistemului digestiv în antecedente	Nu	47	97.9	90.7	99.8	47	97.9	90.7	99.8
	Da	1	2.1	0.2	9.3	1	2.1	0.2	9.3
Afecțiuni hepatice în antecedente	Nu	47	97.9	90.7	99.8	45	93.8	84.3	98.2
	Da	1	2.1	0.2	9.3	3	6.3	1.8	15.7
Afecțiuni ale sistemului cardiovascular	Nu	47	97.9	90.7	99.8	35	72.9	59.3	83.9
	Da	1	2.1	0.2	9.3	13	27.1	16.1	40.7
Afecțiuni ale sistemului renal în antecedente	Nu	40	83.3	71.0	91.8	42	87.5	76.0	94.6
	Da	8	16.7	8.2	29.0	6	12.5	5.4	24.0
Afecțiuni endocrine în antecedente	Nu	44	91.7	81.4	97.1	40	83.3	71.0	91.8
	Da	4	8.3	2.9	18.6	8	16.7	8.2	29.0
Patologie oculară în antecedente	Nu	46	95.8	87.3	99.1	47	97.9	90.7	99.8
	Da	2	4.2	0.9	12.7	1	2.1	0.2	9.3
Reacții alergice în antecedente	Nu	45	93.8	84.3	98.2	41	85.4	73.5	93.2
	Da	3	6.3	1.8	15.7	7	14.6	6.8	26.5
Boala varicoasă	Nu	44	91.7	81.4	97.1	38	79.2	66.2	88.8
	Da	4	8.3	2.9	18.6	10	20.8	11.2	33.8

Analizând rezultatele testului Pearson Chi pătrat 0.261 ($df = 1$, $p = 0.61$) (Anexa 29), ce nu prezintă diferențe de distribuție semnificative sub aspect statistic a datelor după acest criteriu.

Este bine cunoscut că afecțiunile cardiace reprezintă un factor de risc major pentru apariția PE. Boala cardiacă a mamei este asociată cu o adaptare cardiovasculară redusă în timpul sarcinii și, conform teoriei cardiovasculare a originii PE, ar fi de așteptat ca gravidele cu afecțiuni cardiace să aibă o incidență mai mare a PE.

Progresele în tratamentele medicale și chirurgicale din ultimii ani au dus la supraviețuirea a peste 90% dintre copiii cu afecțiuni cardiace până la vârsta adultă, ceea ce a redus numărul de gravide cu afecțiuni cardiace în ultima perioadă. Însa prevalența PE la femeile cu afecțiuni cardiace este mai mare decât cea în populația generală, datorită adaptării cardiovasculare de care au nevoie aceste femei în timpul vieții [65].



Notă: * $p = 0.001$

Figura 13. Repartizarea conform frecvenței afecțiunilor sistemului cardiovascular (%)

Patologia sistemului cardiovascular (SCV) descrisă în cercetarea actuală a inclus afecțiuni cardiace, reprezentate de diverse tulburări dobândite și congenitale ale inimii.

Astfel, putem observa că *Afecțiuni cardiovasculare* au suportat 2.1% (IC95% 0.2, 9.3) dintre gravidele fără PE și 27.1% (IC95% 16.1, 40.7) dintre gravidele diagnosticate cu PE, existând o corelație între boala SCV și PE.

În Histograma din figura 13 se observă o frecvență crescută a cazurilor de afecțiuni ale sistemului cardiovascular în lotul gravidelor diagnosticate cu PE. Distribuția datelor afecțiunilor cardiovasculare în antecedente a fost demonstrată și în acest caz de valorile testului Pearson Chi pătrat, care, inițial, a constituit 12.04 ($df = 1$, $p = 0.001$), semnificativ sub aspect statistic. S-a făcut, ulterior, corecția de continuitate datorită unui singur grad de libertate și s-a obținut un rezultat de 10.11 ($p = 0.001$), de asemenea, semnificativ sub aspect statistic. Prin urmare, putem concluziona că loturile din cercetare au fost diferite la capitolul *Antecedente de afecțiuni cardiace* în contextul apariției PE (Anexa 30).

Afecțiuni ale sistemului renal în antecedente au înregistrat 16.7% (IC95% 8.2, 29.0) dintre gravidele din lotul fără PE și 12.5% (IC95% 5.4, 24.0) dintre gravidele din lotul diagnosticat cu PE.

Repartizarea datelor în baza *Antecedentelor de afecțiuni renale* suportate de gravidele incluse în studiu este ilustrată în Anexa 31, prin efectuarea testului Pearson Chi pătrat. Valoarea testului a fost, inițial, egală cu 0.33, nesemnificativă sub aspect statistic ($df = 1$, $p = 0.56$), ulterior, după ce s-a efectuat corecția de continuitate, datorită unui singur grad de libertate, s-a obținut 0.84 ($p = 0.77$). Prin urmare, în studiul curent, nu există o asociere semnificativă între afecțiunile renale suportate și apariția PE.

Astfel, datele obținute în studiu nu corespund cu datele descrise în literatura de specialitate, în care bolile renale sunt descrise ca factori de risc pentru apariția PE.

Afecțiuni endocrine în antecedente au suportat 8.3% (IC95% 2.9, 18.6) dintre respondentele lotului fără diagnostic de PE și 16.7% (IC95% 8.2, 29.0) dintre respondentele lotului diagnosticate cu PE.

Analizând frecvența afecțiunilor endocrine din antecedentele gravidelor incluse în studiu, putem observa o ușoară predominare a acestora în lotul cu diagnostic de PE. Distribuția datelor în baza *Afecțiunilor endocrine în antecedente* a fost determinată prin calcularea testului Pearson Chi pătrat. Rezultatul testului a fost de 1.52 ($df = 1$, $p = 0.21$), nesemnificativ sub aspect statistic (Anexa 32). Altfel spus, rezultatul obținut nu a demonstrat o diferență de distribuție a datelor în loturile de studiu.

PE poate implica aproape fiecare sistem de organe și adesea duce la disfuncții semnificative ale organelor terminale, inclusiv oculare. Unele studii relatează că simptomele vizuale sunt prezente în proporție de la 25% până la 40% dintre pacientele cu PE și pot implica aproape fiecare structură a căii vizuale [34, 86, 111].

De aceea, este foarte important ca gravida să relateze orice afecțiuni vizuale din antecedente, pentru a monitoriza o potențială agravare a acestora.

Într-un studiu curent, a fost înregistrată *Patologia oculară în antecedente* la aproximativ 4.2% (IC95% 0.9, 12.7) dintre gravidele fără PE și 2.1% (IC95% 0.2, 9.3) dintre gravidele diagnosticate cu PE.

Testul Pearson Chi pătrat calculat pentru determinarea diferenței de distribuție a loturilor după prezența patologiei oculare în antecedente este ilustrat în Anexa 33. Valoarea testului a fost egală cu 0.34, fiind ne semnificativă ($df = 1$, $p = 0.55$). Prin urmare, nu s-a observat nicio diferență de distribuție între loturile de cercetare după prezența patologiei oculare în antecedente.

Reacții alergice în antecedente au suportat 6.3% (IC95% 1.8, 15.7) dintre gravidele din lotul fără PE și 14.6% (IC95% 6.8, 26.5) dintre gravidele din lotul celor diagnosticate cu PE.

În Anexa 34, repartitia datelor în funcție de prezența reacțiilor alergice în antecedentele gravidelor nu a fost demonstrată de testul Pearson Chi pătrat, a cărui valoare a fost inițial 1.78 ($df = 1$, $p = 0.18$), ne semnificativă sub aspect statistic. Prin urmare, nu există o asociere semnificativă între reacții alergice în antecedente și diagnosticul de PE.

Rolul trombofiliilor ca factori potențiali de risc în dezvoltarea complicațiilor sarcinii cum ar fi pierderea recurentă a sarcinii, nașterea prematură, moartea intrauterină a fătului, decolarea prematură a placentei normal inserate, retardul de dezvoltare intrauterină a fătului, PE severă, eclampsia, tromboembolismul rămân a fi probleme foarte actuale pentru obstetrica modernă.

Descoperirea diferitor forme de trombofilie dobândită și ereditară a elucidat mult mai amplu patogeneza multiplelor afecțiuni, inclusiv în obstetrică[29]. Studiind acest parametru în cercetarea efectuată, am determinat că acestea au fost înregistrate doar în lotul gravidelor cu PE, circa 4.2% (IC95% 0.9, 12.7).

În Anexa 35 a fost calculat testul Pearson Chi pătrat pentru a evalua diferența de repartitie a gravidelor după prezența trombofiliilor dobândite și a fost obținută valoarea 2.043 ($df = 1$, $p = 0.15$), ne semnificativă sub aspect statistic. Ulterior, a fost efectuată corecția de continuitate și a fost obținută valoarea 0.511 ($p = 0.47$), ne semnificativă sub aspect statistic. Deci, putem concluziona că nu există diferență de distribuție în loturile de cercetare după acest criteriu.

Boala varicoasă a fost înregistrată în proporție de 8.3% (IC95% 2.9, 18.6) în lotul gravidelor fără PE și la 20.8% (IC95% 11.2, 33.8) dintre gravidele din lotul celor diagnosticate cu PE, cu o predominare a bolii varicoase în lotul gravidelor diagnosticate cu PE.

Deși, deseori, la baza apariției bolii varicoase și a PE sunt mecanisme identice, totuși, în studiul curent, Testul Pearson Chi pătrat, calculat pentru determinarea diferenței de distribuție a loturilor după prezența acestuia în antecedentele gravidelor, nu a oferit un rezultat semnificativ sub aspect statistic. Valoarea testului a fost inițial egală cu 3.01 ($df = 1$, $p = 0.083$), apoi, după corecția de continuitate, s-a obținut 2.09 ($p = 0.14$) (Anexa 36). Astfel, în cazul nostru, nu a fost stabilită o relație între boala varicoasă și PE.

4.2. Evaluarea factorilor de risc ce contribuie la apariția preeclampsiei în trimestrul trei de sarcină

Statistica descriptivă generală a evoluției sarcinilor din loturile de studiu ne demonstrează că *Paritate primară* au prezentat 38.5% (IC95% 29.3, 48.5), *secundară* – 36.5% (IC95% 27.3, 46.4), *multiplă* – 25.0% (IC95% 17.2, 34.3) dintre gravide. În Tabelul 5 este prezentată analiza descriptivă comparativă a loturilor de cercetare.

Tabelul 5. Caracteristica generală a evoluției sarcinii în loturile cercetării

Evaluarea comparativă în funcție de diagnostic		Loturile cercetării							
		Lotul de control (fără PE)				Lotul de studiu (cu PE)			
		N	%	Î 95% (limita de jos)	Î 95% (limita de sus)	N	%	Î 95% (limita de jos)	Î 95% (limita de sus)
Paritatea	Primară	15	31.3	19.5	45.2	22	45.8	32.3	59.8
	Secundară	21	43.8	30.4	57.8	14	29.2	17.8	43.0
	Multiplă	12	25.0	14.5	38.5	12	25.0	14.5	38.5
Adaos ponderal patologic	Nu	40	83.3	71.0	91.8	29	60.4	46.3	73.3
	Da	8	16.7	8.2	29.0	19	39.6	26.7	53.7
Modul concepției	FIV	1	2.1	0.2	9.3	1	2.1	0.2	9.3
	Inducere	0	0.0	.	.	1	2.1	0.2	9.3
	Natural	47	97.9	90.7	99.8	46	95.8	87.3	99.1
Prezența HTA până la momentul internării	Nu	48	100.0	.	.	32	66.7	52.7	78.7
	Da	0	0.0	.	.	16	33.3	21.3	47.3
RCF pe parcursul sarcinii prezente	Nu	48	100.0	.	.	40	83.3	71.0	91.8
	Da	0	0.0	.	.	8	16.7	8.2	29.0
Iminență de naștere prematură în sarcina prezentă	Nu	44	91.7	81.4	97.1	39	81.3	68.6	90.3
	Da	4	8.3	2.9	18.6	9	18.8	9.7	31.4
Cefalee	Nu	48	100.0	.	.	3	6.3	1.8	15.7
	Da	0	0.0	.	.	45	93.8	84.3	98.2
Dureri epigastrice	Nu	48	100.0	.	.	30	62.5	48.4	75.1
	Da	0	0.0	.	.	18	37.5	24.9	51.6
Greață/ Vome	Nu	48	100.0	.	.	42	87.5	76.0	94.6
	Da	0	0.0	.	.	6	12.5	5.4	24.0
Dereglări vizuale	Nu	48	100.0	.	.	38	79.2	66.2	88.8
	Da	0	0.0	.	.	10	20.8	11.2	33.8
Prezența edemelor patologice	Nu	45	93.8	84.3	98.2	3	6.3	1.8	15.7
	Da	3	6.3	1.8	15.7	45	93.8	84.3	98.2
Tipul nașterii	Cezariană	4	8.3	2.9	18.6	45	93.8	84.3	98.2
	Naturală	44	91.7	81.4	97.1	3	6.3	1.8	15.7

Adaosul ponderal din timpul sarcinii preocupă extrem de mult medicii obstetricieni, fiindcă acesta este asociat frecvent cu apariția diverselor complicații, inclusiv PE. Prin urmare, în studiul curent, *Adaos ponderal patologic* au avut doar 28.1% (IC95% 19.9, 37.7) dintre gravide.

Majoritatea gravidelor incluse în studiu – circa 96.9% (IC95% 91.9, 99.1) – au conceput sarcina în mod natural. FIV au avut doar 2.1% (IC95% 0.4, 6.5), iar inducerea ovulației s-a constatat doar la o singură gravidă.

RCF pe parcursul sarcinii prezente s-a înregistrat la 8.3% (IC95% 4.0, 15.1) dintre gravidele incluse în studiu. *Iminența de naștere prematură în sarcina prezentă* s-a constatat în 13.5% (IC 95% 7.8, 21.4) din cazuri.

Alte semne și simptome prezentate de gravide la momentul internării au fost: *Cefalee* – 46.9% (IC95%37.1, 56.8), *Dureri epigastrice* – 18.8% (IC95% 11.9, 27.4), *Greață/Vome* – 6.3% (IC95% 2.7, 12.4), *Dereglări vizuale* – 10.4% (IC95% 5.5, 17.7) și *Prezența edemelor patologice* – 50.0% (IC95% 40.1, 59.9).

Nașterea a decurs în mod natural la 49.0% (IC95% 40.1, 59.9) dintre gravidele incluse în studiu, iar operația cezariană s-a efectuat în 51.0% (IC95% 41.1, 60.9) din cazuri.

Afecțiuni ale sistemului nervos în cadrul spitalizării actuale au declarat doar 3.1% (IC95% 0.9, 8.1) dintre gravide, iar *Afecțiuni ale ficatului în cadrul spitalizării actuale* – doar 2.1% (IC95% 0.4, 6.5) din numărul total de gravide inclus în studiu.

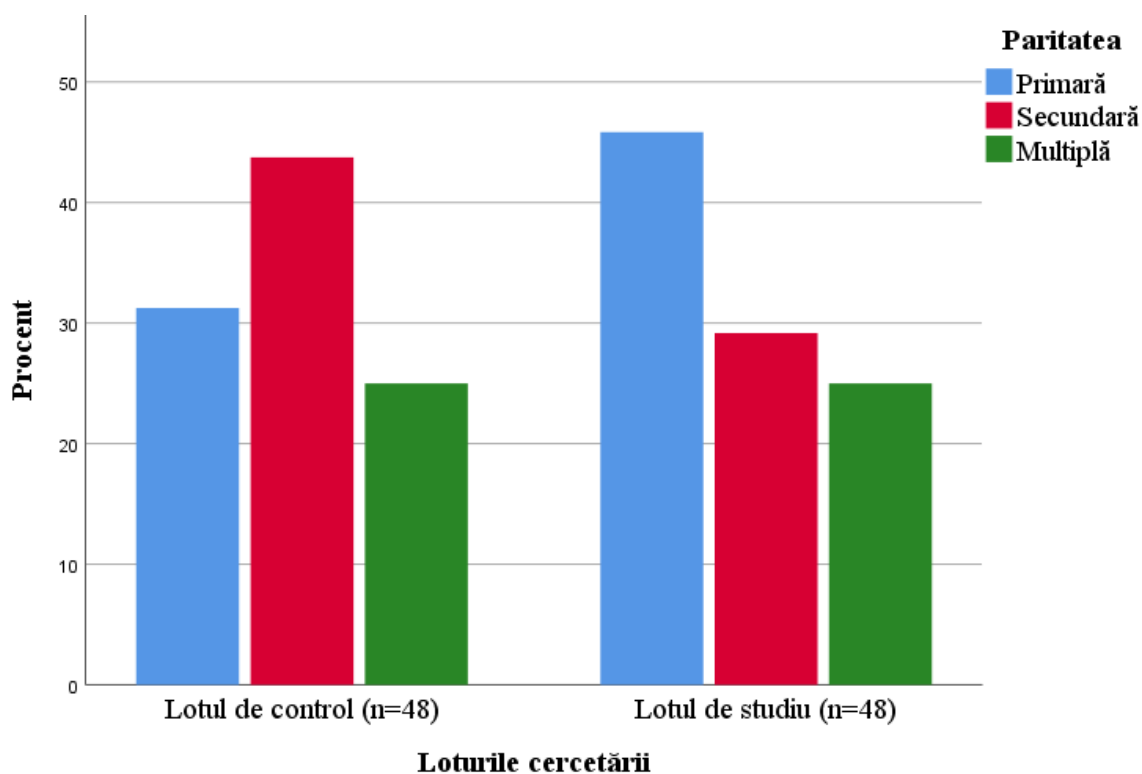


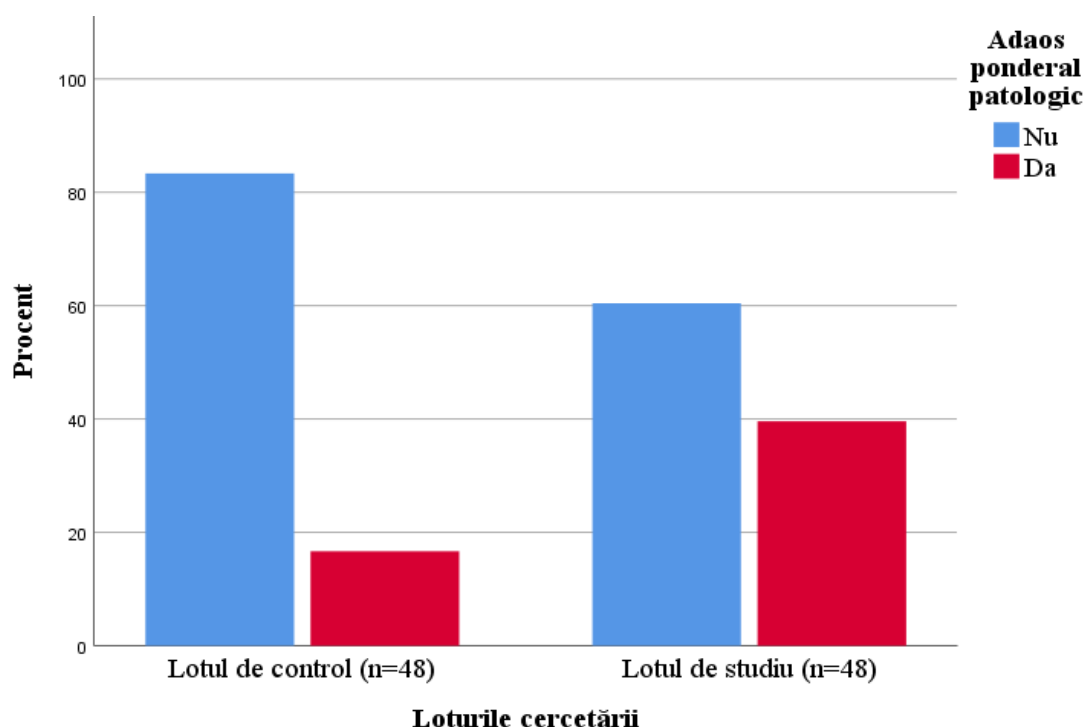
Figura 14. Repartizarea gravidelor conform parității (%)

Astfel, în lotul gravidelor fără PE majoritatea – 43.8% (IC95% 30.4, 57.8) – au avut a doua sarcină, comparativ cu lotul gravidelor cu PE, unde 45.8% (IC95% 32.3, 59.8) au avut paritate primară.

Primiparitatea este mai frecvent asociată cu PE, la fel și în studiul efectuat se observă o predominare a sarcinilor primare în lotul gravidelor cu PE și a sarcinilor secundare în lotul gravidelor fără PE, însă aceste date sunt ne semnificative sub aspect statistic.

Pentru a observa diferența de distribuție a gravidelor în loturile de studiu după *Paritate*, s-a calculat testul Pearson Chi pătrat, al cărui rezultat este expus în Anexa 37. Valoarea acestuia a fost de 2.72 (df = 2, p = 0.25), ne semnificativă sub aspect statistic. Prin urmare, putem concluziona că nu există o diferență de distribuție în loturile de studiu după acest criteriu.

Adaosul ponderal patologic poate fi un semn potențial de dezvoltare a PE și servește drept motiv de monitorizare mai minuțioasă a stării gravidei. În cazul pacientelor incluse în cercetarea de față, adaos ponderal patologic au raportat doar 16.7% (IC95% 8.2, 29.0) dintre gravidele lotului fără PE, comparativ cu 39.6% (IC95% 26.7, 53.7) dintre gravidele lotului cu PE; se observă o predominare a cazurilor de adaos ponderal în lotul gravidelor diagnosticate cu PE.



Notă: * p = 0.013

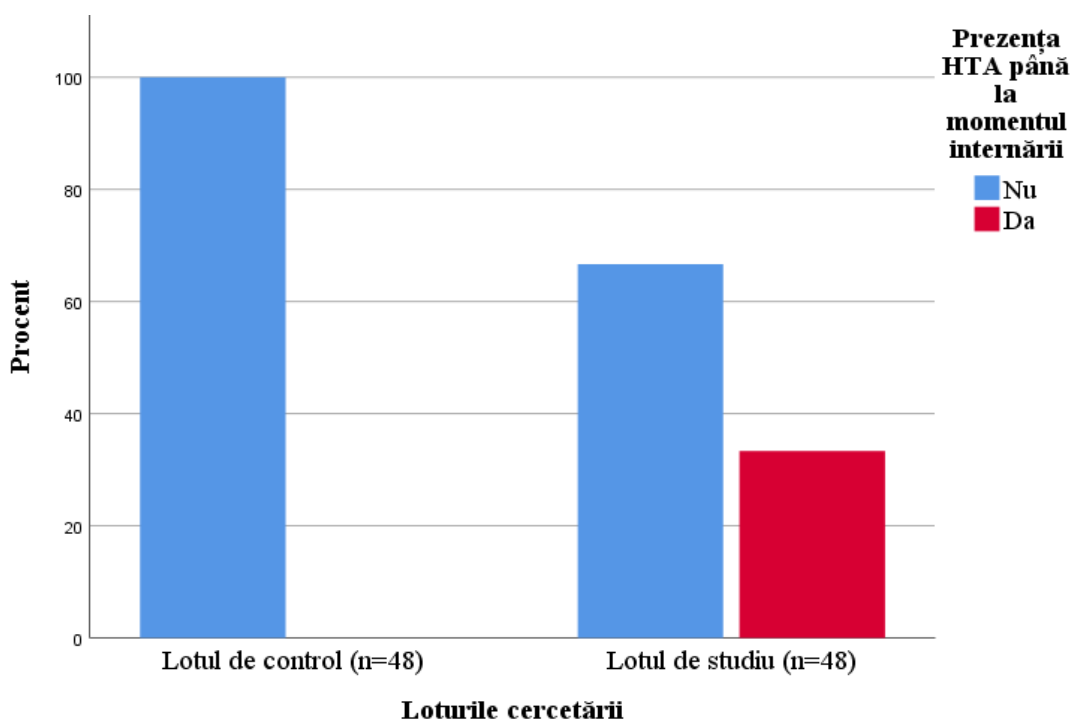
Figura 15. Repartizarea gravidelor conform adaosului ponderal patologic (%)

Datele din Anexa 38 au demonstrat diferența de distribuție a gravidelor în loturile de studiu după *Adaosul ponderal patologic* din timpul sarcinii.

Astfel, valoarea testului a fost 6.23 ($df = 1$, $p = 0.013$), semnificativă sub aspect statistic. Prin urmare, putem concluziona faptul că există o diferență de distribuție a gravidelor după adaos ponderal în loturile de studiu.

După modul conceperii sarcinii, am dedus următoarele: sarcina a fost concepută în cele mai multe cazuri natural, și anume în proporție de 97.9% (IC95% 90.7, 99.8) în lotul gravidelor fără PE și în proporție de 95.8% (IC95% 87.3, 99.1) în lotul gravidelor cu PE. Diferența de repartitie a gravidelor după modul conceperii sarcinii nu a fost reflectată în Anexa 39.

HTA până la momentul internării nu a fost determinată în lotul gravidelor fără PE, în schimb, a fost determinată în proporție de 33.3% (IC95% 21.3, 47.3) la gravidele cu PE. Astfel, 33,3% dintre gravidele cu PE s-au aflat la tratament ambulator sau au fost internate în staționar cu hipertensiune gestațională, pe fondul căreia au dezvoltat ulterior PE, respectiv, putem stabili că hipertensiunea gestațională este un factor de risc major pentru dezvoltarea PE, iar aceste gravide necesită o investigație mai amănunțită, pentru a preveni această afecțiune.



Notă: * $p < 0.001$

Figura 16. Repartizarea gravidelor conform prezenței HTA până la internare (%)

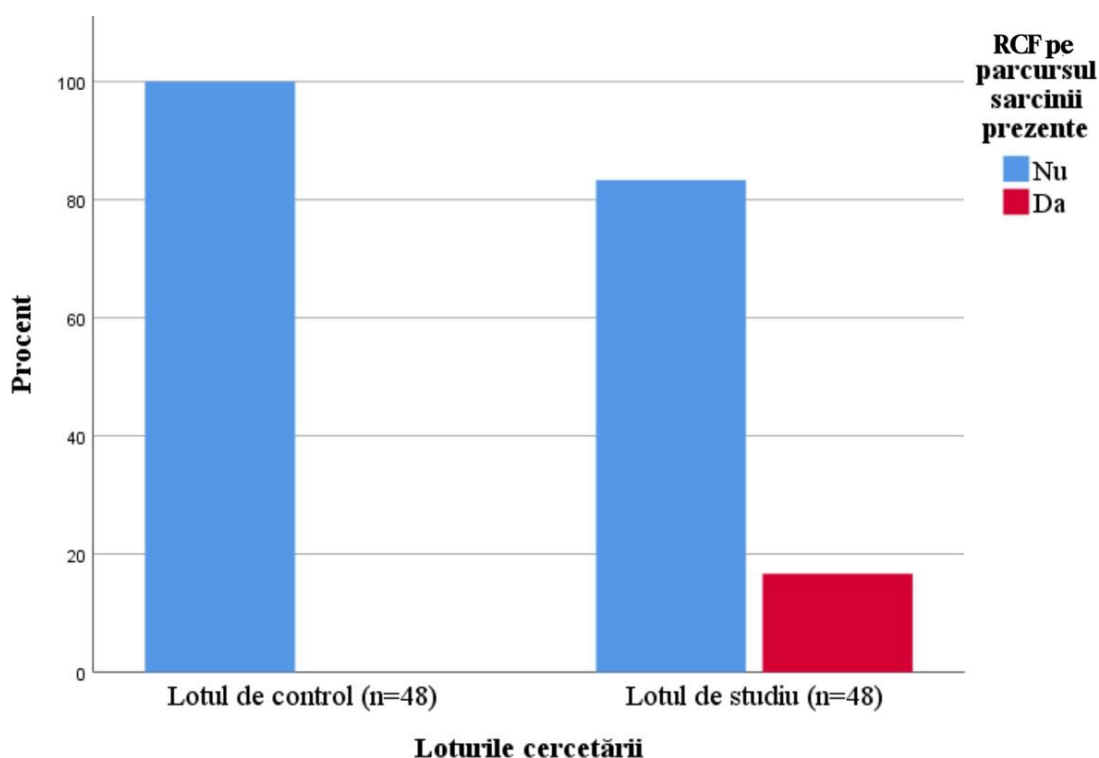
Pentru studierea diferențelor de repartitie a gravidelor din cele două loturi de cercetare după HTA până la momentul internării, s-a aplicat testul Pearson Chi pătrat. Valoarea testului a fost, inițial, egală cu 19.20 (Anexa 40), fiind semnificativă ($df = 1$, $p < 0.001$), însă, după corecția de continuitate necesară în acest caz cu grad de libertate = 1, valoarea testului a devenit egală cu

16.87, iar $p < 0.001$. Astfel, putem concluziona faptul că există o asociere semnificativă între HTA și apariția PE.

Mai multe studii au analizat influența stresului oxidativ în PE și complicațiile acestora asociate cu retard de dezvoltare intrauterină a fătului. Definită ca o greutate fetală estimată mai mică decât percentila 10 pentru vârsta gestațională, RCF este o cauză principală a mortalității și morbidității fetale, neonatale și perinatale, asociate frecvent cu PE [36, 62, 89].

În timpul examinării USG, unele dintre femeile însărcinate au fost diagnosticate cu RCF (retenție de creștere a fătului) la diferite etape ale sarcinii, un factor foarte important, care pune în pericol viața și sănătatea fătului. Astfel, RCF *pe parcursul sarcinii prezente* nu s-a înregistrat în lotul gravidelor fără PE comparativ cu lotul gravidelor cu acest diagnostic și care au avut această complicație în proporție de 16.7% (IC95% 8.2, 29.0).

În Anexa 41, diferența de repartizare a gravidelor după RCF pe parcursul sarcinii prezente a fost demonstrată prin calcularea testului Pearson Chi pătrat, astfel, s-a obținut valoarea 8.72 ($df = 1$, $p = 0.003$), semnificativă sub aspect statistic. A fost efectuată corecția de continuitate datorită unui singur grad de libertate și s-a obținut valoarea 6.68 ($p = 0.01$), cu o semnificație statistică puternică. Astfel, putem constata că există o diferență de distribuție a gravidelor după RCF în loturile de studiu, cu predominare a cazurilor în lotul gravidelor cu PE.



Notă: * $p = 0.01$

Figura 17. Repartizarea gravidelor conform RCF în sarcina prezentă (%)

Iminență de naștere prematură în sarcina prezentă au avut 8.3% (IC95% 2.9, 18.6) dintre gravidele din lotul gravidelor fără PE și 18.8% (IC95% 9.7,31.4) dintre gravidele din lotul gravidelor cu PE. În histograma din figura 18 putem observa că există cazuri de iminență de naștere prematură în ambele loturi de cercetare, cu o prevalare ușoară în lotul cu PE.

Distribuția pacienților în loturile de studiu după prezența iminenței de naștere prematură a fost determinată după calcularea testului Pearson Chi pătrat în Anexa 42. Valoarea testului a fost inițial egală cu 2.22 (df = 1, p =0.13), ulterior s-a efectuat corecția de continuitate și s-a obținut valoarea 1.42 (p = 0.23), un rezultat nesemnificativ sub aspect statistic, în loturile de studiu, după acest criteriu.

Cefaleea este o stare des întâlnită la gravide, ea poate fi secundară unor complicații ale sarcinii, inclusiv PE. Cefaleea servește drept criteriu alarmant în PE, sugerând afectarea SNC matern, fapt ce ar influența deciziile de conduită. Respectiv, se observă o predominare clară a frecvenței cefaleei în lotul gravidelor cu PE – 93.8% (IC95% 84.3, 98.2).

În Anexa 43, a fost determinat testul Pearson Chi pătrat, pentru a se constata dacă există o diferență de distribuție a gravidelor din aceste două loturi în baza prezenței cefaleei. Astfel, s-a obținut valoarea 80.98 (p <0.001), un rezultat înalt semnificativ sub aspect statistic, deci, putem concluziona că există o asociere evidentă între cefalee și apariția PE.

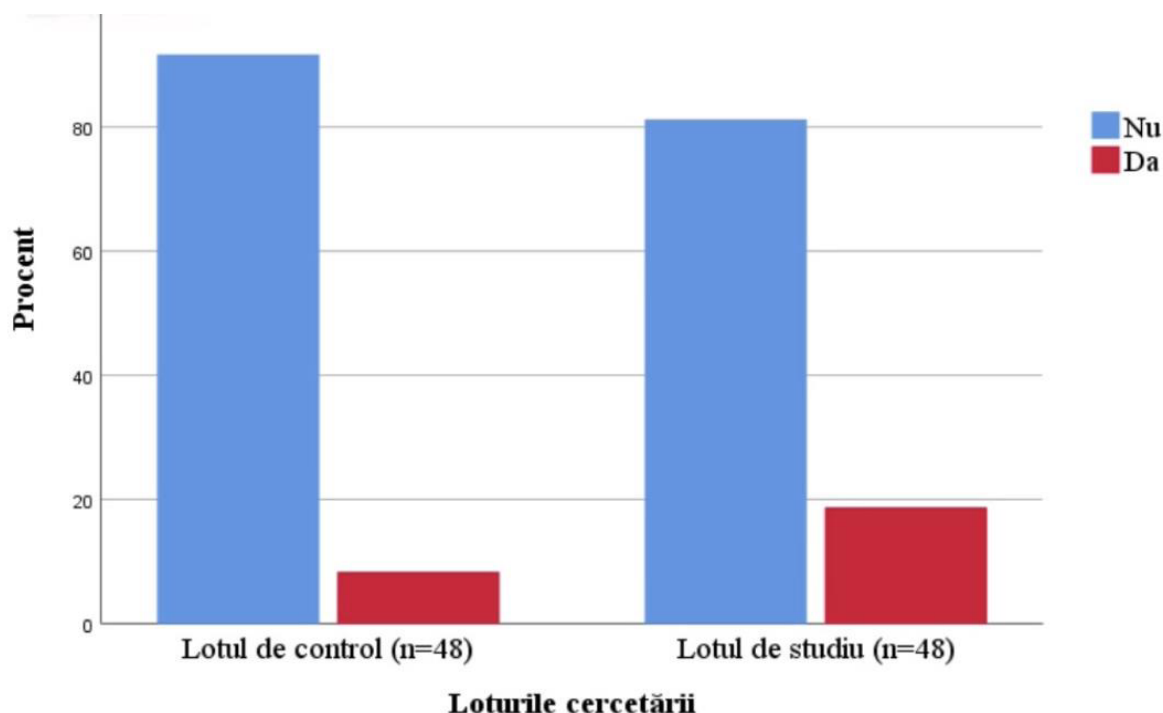


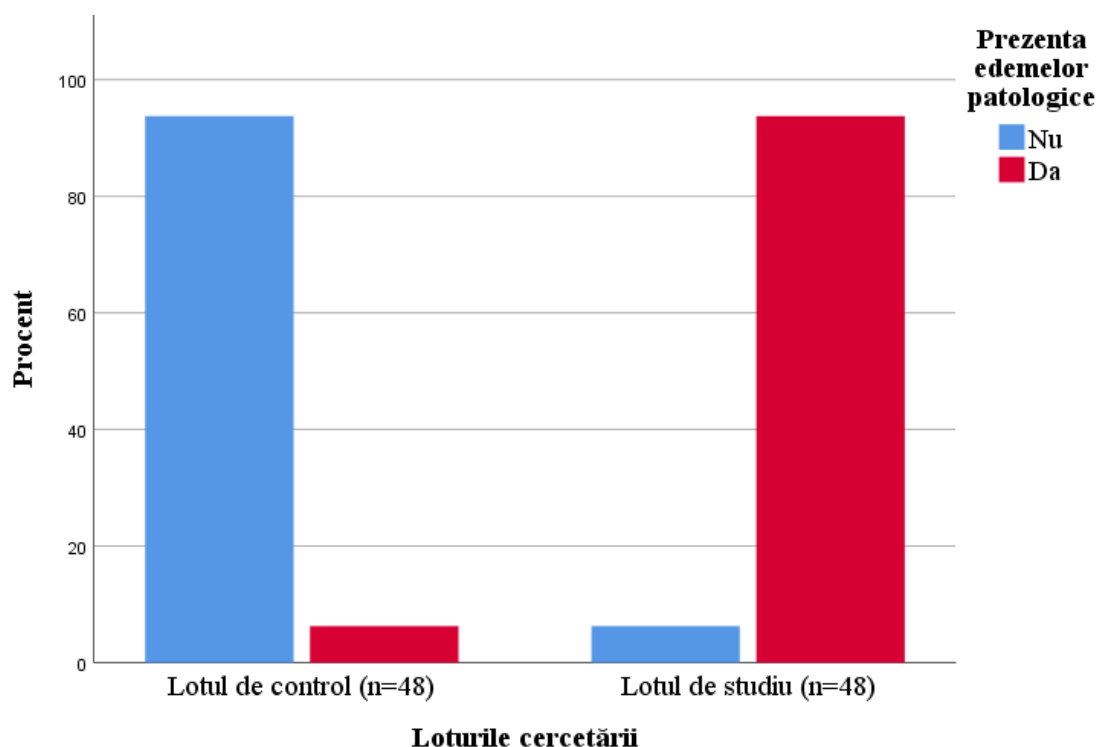
Figura 18. Repartizarea gravidelor conform iminenței de naștere prematură în sarcina prezentă (%)

Durerea epigastrică, abdominală superioară sau retrosternală care iradiază spre hipocondrul drept este o caracteristică a PE severe și apare din cauza hepatomegaliei sau hemoragiei hepatice [22, 37, 92]. De aceea este foarte important să nu se ignore prezența acestor simptome, pentru a nu subestima starea generală a gravidei.

Durerile epigastrice au fost observate doar la 37.5% dintre gravidele (IC95% 24.9, 51.6) din lotul cu PE. În Anexa 44, a fost determinat testul Pearson Chi pătrat, pentru a demonstra diferența de repartizare a gravidelor în loturile de studiu după prezența durerilor epigastrice. Prin urmare, s-a obținut 22.15 (df = 1, $p < 0.001$), un rezultat semnificativ sub aspect statistic, dar s-a efectuat corecția de continuitate și s-a obținut valoarea 19.76 ($p < 0.001$). Putem concluziona faptul că există diferențe de repartizare a gravidelor după acest criteriu în loturile de studiu.

Greață/Vome s-au înregistrat, de asemenea, doar în lotul cu PE, cu o frecvență relativă de 12.5% (IC95% 5.4, 24.0). În Anexa 45, a fost calculat testul Pearson Chi pătrat, pentru a determina diferența de distribuție a gravidelor în loturile incluse în studiu după acest criteriu. Astfel, rezultatul testului a fost 4.44 ($p = 0.035$), după corecția de continuitate, unul semnificativ sub aspect statistic. Astfel, putem concluziona că în studiul curent există o diferență de repartizare a gravidelor în loturi după prezența acestor simptome la internare.

Alt simptom semnalat doar în lotul gravidelor cu PE îl reprezintă *Dereglările vizuale*, care au fost observate în 20.8% (IC95% 11.2, 33.8) din cazuri.



Notă: * $p < 0.001$

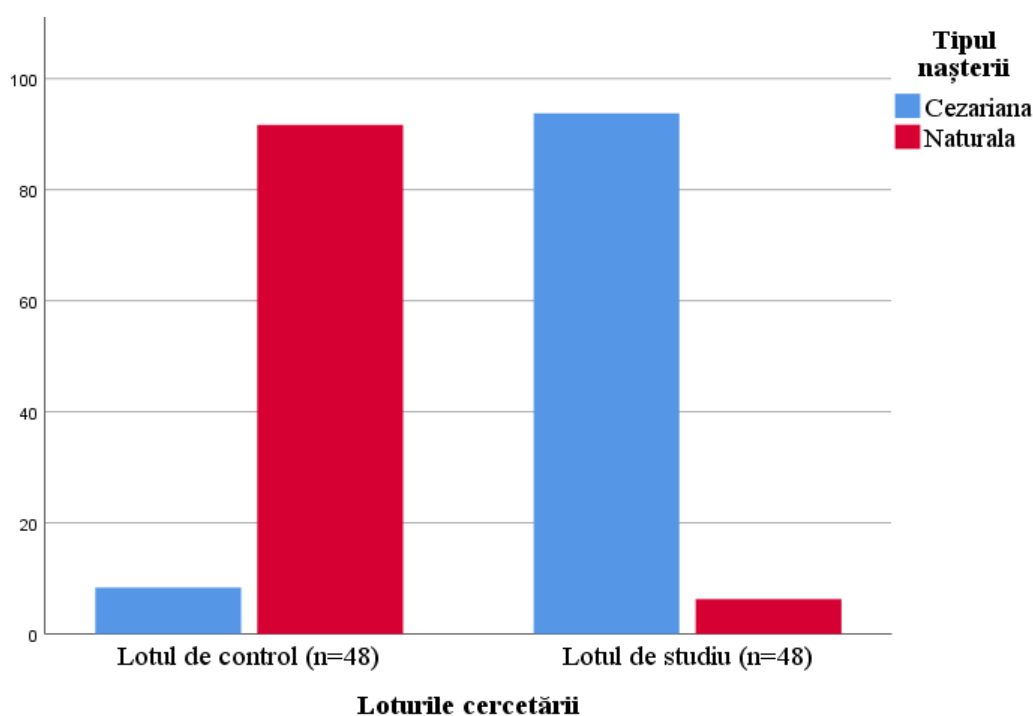
Figura 19. Repartizarea gravidelor conform frecvenței edemelor patologice (%)

Simptomele vizuale includ vedere încețoșată, fotopsie, scotoame sau orbire și sunt, de asemenea, indicatori ai formei severe de PE [45, 79, 110].

Unele gravide din studiul curent au prezentat aceste simptome, iar în Anexa 46 putem observa valorile testului Pearson Chi pătrat, pentru a determina diferența de distribuție a acestora după criteriul dat. Rezultatul care a fost inițial 11.16 ($df = 1$, $p = 0.001$), semnificativ sub aspect statistic, iar după corecția de continuitate s-a obținut 9.04 ($p = 0.003$), unul cu o puternică semnificație statistică, ne demonstrează faptul că există o asociere puternică între dereglările vizuale și prezența PE.

Prezența edemelor patologice, un simptom foarte specific pentru PE, a fost înregistrată de cele mai multe ori la gravidele din lotul de studiu, în circa 93.8% din cazuri (IC95% 84.3, 98.2). Histograma din figura 19 demonstrează o situație diametral opusă în lotul de control cu prevalență de peste 90% a gravidelor fără edeme.

Diferența de distribuție a gravidelor în loturile de studiu după prezența edemelor patologice a relevat valoarea 70.04 ($p < 0.001$), semnificativă sub aspect statistic (Anexa 47). Prin urmare, putem constata faptul că a existat o diferență de repartizare a gravidelor după edemele patologice prezente.



Notă: * $p < 0.001$

Figura 20. Repartizarea gravidelor conform tipului nașterii (%)

Toate aceste particularități descrise mai sus sunt caracteristice pentru PE, iar pentru o evaluare obiectivă a stării pacientelor sunt luați în considerare atât factorii personali, cât și

asocierea cu aceste simptome, care ne-ar putea oferi o imagine mai amplă despre starea pacientei și despre severitatea PE.

Din cauza faptului că PE reprezintă o urgență majoră, *Tipul internării* a fost urgent în 100% din cazuri în lotul gravidelor cu PE și programat 100% din cazuri în lotul gravidelor fără diagnostic de PE, rezultatul testului a fost 92.04 ($p < 0.001$). Astfel, s-a putut constata că există o diferență semnificativă sub aspect statistic între femeile cu PE care au fost internate urgent și cele din lotul de control, care au avut o internare programată.

Pentru că PE implică o stare de urgență, iar în unele cazuri aceasta ar putea pune în pericol atât viața mamei, cât și a fătului, singura soluție rămâne nașterea, care se realizează cel mai adesea prin cezariană.

Astfel, putem concluziona că PE crește semnificativ rata de operație cezariană, ceea ce observăm și în studiul efectuat, *Tipul nașterii* fiind prin cezariană în majoritatea cazurilor cu PE – circa 93.8% (IC95% 84.3, 98.2) și naturală – 91.7% (IC95% 81.4, 97.1) în celălalt lot.

Histograma din figura 20 ilustrează tehnica de primă intenție pentru abordarea gravidelor din cele două loturi ale cercetării. Se observă faptul că atunci când este vorba de PE se recurge de cele mai multe ori la operație cezariană pentru rezolvarea sarcinii, iar în cazul gravidelor fără PE, medicii au optat pentru nașterea pe cale naturală.

Diferența de distribuție a loturilor de cercetare după tipul nașterii a fost determinată în baza testului Pearson Chi pătrat. Valoare testului a fost 66.69 ($p < 0.001$), semnificativă sub aspect statistic (Anexa 49). Astfel, putem concluziona că există o diferență de repartiție a gravidelor după tipul nașterii și prezența PE.

În cazurile de PE severă ar putea fi afectată și funcția hepatică, iar acesta este un semn alarmant care îl determină pe medic să finalizeze sarcina cât mai curând posibil, pentru a nu pune viața mamei în pericol. Respectiv, observăm prezența cazurilor de *Afecțiuni ale ficatului în cadrul spitalizării actuale* doar în lotul cu PE ($df = 1, p = 0.15$), însă am obținut un rezultat nesemnificativ din punct de vedere statistic, din motiv că au fost depistate puține cazuri cu schimbări ale funcției hepatice (Anexa 50). Altfel spus, rezultatul obținut nu a demonstrat o diferență de distribuție a datelor în loturile de studiu.

Astfel, analizând rezultatele obținute privind vârsta gravidelor incluse în studiu, putem concluziona că aceasta a variat într-un interval de 19 ani și 39 de ani pentru L_0 , iar pentru L_1 a oscilat între 18 ani și maxim 43 de ani, nefiind stabilită diferența după vârsta pacientelor în loturile studiate.

În baza caracteristicilor generale ale ambelor loturi studiate după mediul de trai, starea civilă, studiile obținute, tipul de activitate, condiții de trai s-a stabilit că 94.8% dintre participantele incluse în studiu proveneau din mediul urban, 99.0% erau căsătorite, majoritatea cu studii

superioare, mai exact, 68.8%, cu predominarea tipului intelectual de activitate, circa 81.3%, având condiții favorabile de trai – 95.8%. Astfel, majoritatea femeilor incluse în studiu au un anumit nivel de inteligență și un nivel social peste medie.

A fost studiată Metoda de contracepție folosită, care a relevat că 87.5% dintre gravidele din ambele loturi au folosit alte metode decât COC, care a fost aplicată în 12.5% în lotul fără PE și în doar 8.3% în lotul cu PE.

Avortul spontan a fost înregistrat în 34.5% din cazuri în rândul gravidelor cu PE, iar în lotul fără PE – în 12.5% din cazuri. Avort medical au avut în antecedente 10.4% dintre gravidele din lotul fără PE și 14.6% din lotul gravidelor cu PE. Un alt antecedent ginecologic a fost prezența sarcinii stagnante, care a fost declarată în 8.3% din cazuri de către gravidele lotului fără PE și în 4.2% din cazuri de către gravidele lotului cu PE.

Nașteri premature și decese antenatale au avut doar câte 4.2% în lotul gravidelor diagnosticate cu PE. Sarcină multiplă nu a fost înregistrată în antecedente la nicio gravidă. HTA gestațională și PE s-a înregistrat în antecedente într-un singur caz în lotul gravidelor diagnosticate cu PE.

Majoritatea gravidelor incluse în studiu, și anume 96.9%, au conceput sarcina în mod natural. RCF pe parcursul sarcinii prezente s-a înregistrat în proporție de 8.3% la gravidele incluse în studiu. Iminență de naștere prematură în sarcina prezentă s-a constatat în 13.5% din cazuri.

Examinând datele anamnestice ale gravidelor din ambele loturi, putem selecta pacientele care au prezentat factori de risc pentru PE, astfel selectând gravidele care ulterior pot fi supuse screeningului de laborator și imagistic pentru PE, fiind demonstrat că acest complex de investigații poate fi eficace în depistarea precoce a gravidelor ce urmează să dezvolte PE.

5. PARTICULARITĂȚILE PARACLINICE ȘI INDICII VELOCIMETRIEI DOPPLER LA GRAVIDELE INCLUSE ÎN STUDIU

5.1. Aprecierea nivelului indicilor HIF-1a, IL-6 și indicilor velocimetriei Doppler a arterelor uterine

Dintre investigațiile paraclinice de laborator am fost interesați de valorile proteinuriei, valorile eritrocitelor, hemoglobinei și trombocitelor din analiza generală a sângelui, valorile ALAT, ASAT, fibrinogenului, LDH, timpul de protrombină, HIF-1a și IL-6.

În studiul propus, la investigarea ultrasonografică au fost evaluate rezultatele velocimetriei Doppler a arterelor uterine și ombelicală, care au pus în evidență diferite rezultate în dependență de vasul sangvin studiat. Astfel, conform *velocimetriei Doppler a arterei uterine drepte*, PI a variat între un minim de 0.59 și un maxim de 1.85, media a fost 0.98, iar valorile au deviat de la aceasta cu 0.29. Conform *velocimetriei Doppler a arterei uterine drepte*, RI a avut valori între 0.40 și 0.86, media fiind de 0.59, iar abaterea standard de 0.11. *Velocimetria Doppler a arterei uterine drepte* S/D a arătat valori între un minim de 1.70 și maxim de 4.07, media fiind de 2.44, iar abaterea standard – de 0.55.

Conform *velocimetriei Doppler a arterei uterine stângi*, PI a variat între 0.68 și 1.86, media fiind de 1.11, iar abaterea standard – de 0.29. *Velocimetria Doppler a arterei uterine stângi* a relevat valori ale RI între 0.44 și 0.94, media fiind de 0.68, iar abaterea standard – de 0.11.

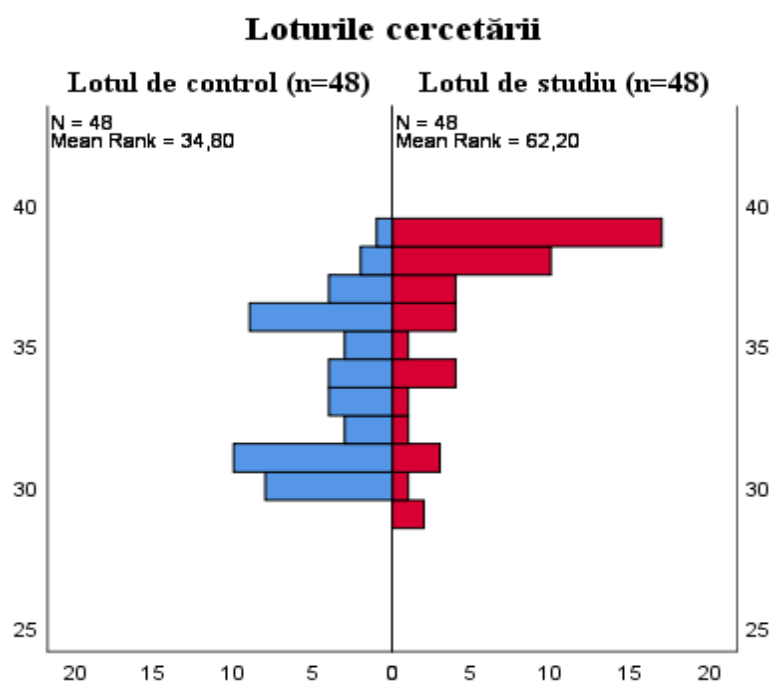


Figura 21. Repartizarea gravidelor conform săptămânii sarcinii la momentul includerii în studiu (săptămâni)

Conform *velocimetriei Doppler a arterei uterine stângi*, S/D a variat între 2.01 și 4.30, media fiind de 2.72, iar abaterea standard – de 0.53.

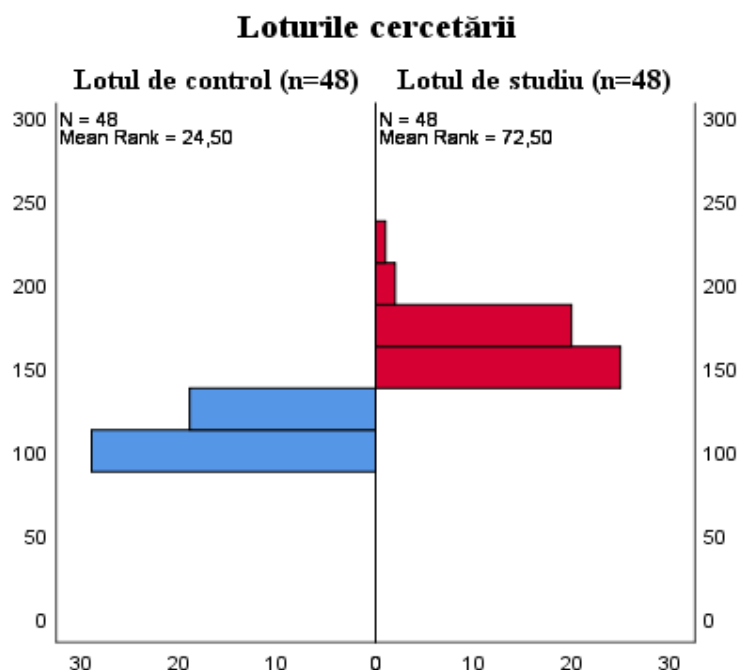
Velocimetria Doppler a arterei ombilicale a relevat că PI a oscilat între un minim de 0.62 și un maxim de 1.82, media a obținut valoarea 1.04, iar abaterea standard – 0.26. *Velocimetria Doppler a arterei ombilicale* a arătat că RI a variat între 0.46 și 1.00, media a fost de 0.71, iar abaterea standard – de 0.11. Conform *velocimetriei Doppler a arterei ombilicale*, S/D a avut valori între un minim de 1.95 și un maxim de 4.59, media – 2.78, abaterea standard – 0.48.

Termenul sarcinii gravidelor la momentul includerii în studiu a variat între 30 și 39 de săptămâni de gestație în lotul de control și între 29 și 39 de săptămâni de gestație în lotul de studiu. Media valorilor lotului fără PE a fost de 33 de săptămâni de gestație, iar abaterea standard de 3 săptămâni de gestație. Mediana a avut aceeași valoare ca și media grupului, iar intervalul intercuartil a variat între 31 și 36 de săptămâni de gestație.

În lotul gravidelor cu PE, media valorilor a fost de 37 de săptămâni de gestație, iar abaterea standard a fost 3. Mediana șirului de valori s-a înregistrat la 38 de săptămâni de gestație și intervalul intercuartil între 35 și 39 de săptămâni de gestație (Figura 21).

Astfel, putem observa că PE în al treilea trimestru de sarcină se dezvoltă frecvent, iar rezultatul nașterii depinde foarte mult de termenul la care a apărut PE.

Au fost evaluate valorile medii ale tensiunii arteriale sistolice (TAS) și cele ale tensiunii arteriale diastolice (TAD) în dependență de loturi.



Notă: * $p < 0.001$

Figura 22. **Repartizarea gravidelor conform valorilor TA sistolice (mm/Hg)**

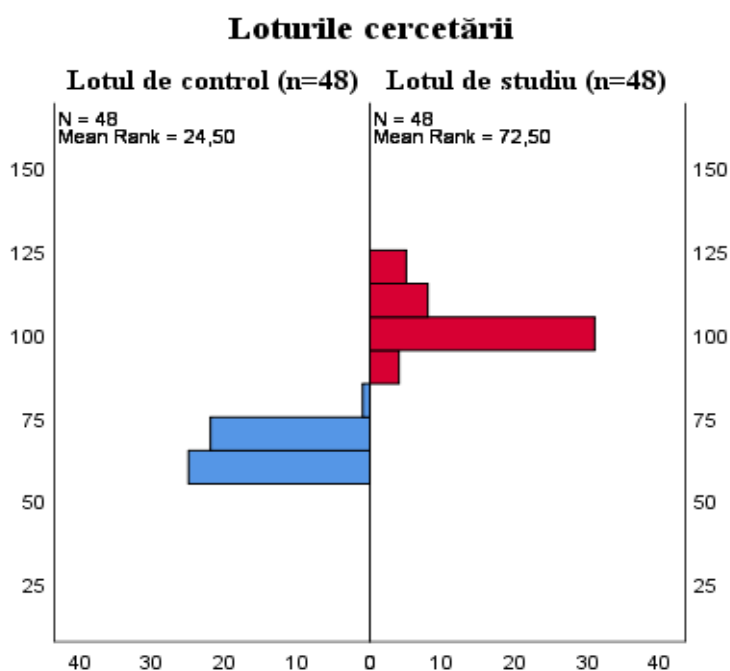
TA a înregistrat valori foarte variate în loturile de studiu, astfel, TA sistolică a oscilat în limitele normale în lotul gravidelor fără PE, între un minim de 100 și un maxim de 120, media a fost 112, iar abaterea standard – 8. Mediana a luat valoarea 112, iar intervalul intercuartil între 110 și 120.

În lotul gravidelor cu PE, TA sistolică a avut valori mari, între 150 și 220, media a fost 168, iar abaterea standard – 15 (Figura 22).

După cum se observă, există o diferență de distribuție a valorilor TA sistolice în loturile de studiu, fapt confirmat de testul Mann-Whitney U, calculat în Anexa 51, a cărei valoare a fost 2304,0, semnificativă sub aspect statistic ($p < 0.001$).

Valorile TA diastolice au variat în lotul gravidelor fără PE între 60 și 80, cu o medie de 65 și o abatere standard de 5. Valorile TA diastolice în lotul gravidelor cu PE au fost net superioare față de celălalt lot, cu un minim de 90 și un maxim de 120, media – 103, iar abaterea standard de 8.

Diferența de repartiție a datelor a fost demonstrată și în acest caz de valoarea testului Mann-Whitney U din Anexa 52. Valoarea testului U a fost 2304.0 ($p < 0.001$), semnificativă sub aspect statistic. Prin urmare, putem concluziona faptul că există o diferență de distribuție a valorilor TA diastolice în dependență de prezența sau absența diagnosticului de PE. S-au constatat valori mai mari ale TA diastolice în grupul gravidelor cu diagnostic de PE, fapt confirmat de histograma din figura 23.



Notă: * $p < 0.001$

Figura 23. Repartizarea gravidelor conform valorilor TA diastolice (mm/Hg)

Rezultatele analizei generale a sângelui au relevat că hemoglobina a oscilat în lotul gravidelor fără PE între valoarea minimă de 106 și cea maximă de 140, media a fost 120, iar abaterea standard 9.

În lotul gravidelor diagnosticate cu PE, diapazonul de oscilații ale hemoglobinei a fost mai mare, între minim 77 și maxim 144, media valorilor a fost 114, iar abaterea standard 15.

Diferența de distribuție a valorilor hemoglobinei a fost demonstrată de testul Mann-Whitney U, calculat în Anexa 53. Valoarea acestuia a fost $U = 884.0$ ($p = 0.049$), un rezultat semnificativ sub aspect statistic. Prin urmare, putem concluziona faptul că există o asociere semnificativă între variația hemoglobinei și diagnosticul de PE.

Analiza coagulogramei gravidelor incluse în studiu a relevat o variație a trombocitelor în lotul fără PE între un minim de 195 și maxim de 320, media fiind 267, iar abaterea standard 33. În lotul gravidelor diagnosticate cu PE, trombocitele au variat într-un interval de 122 și 329, media – 208, iar abaterea standard 47.

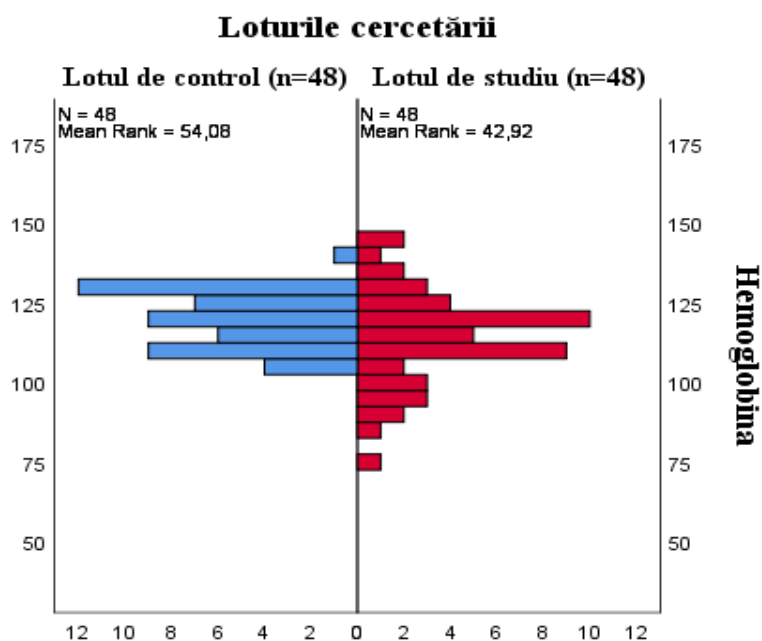


Figura 24. **Repartizarea gravidelor conform valorilor hemoglobinei (g/l)**

Diferența de repartiție a valorilor trombocitelor este sesizabilă, cum demonstrează valoarea testului Mann-Whitney U din Anexa 54. Astfel, rezultatul a fost unul semnificativ sub aspect statistic $U = 368$ ($p < 0.001$) și confirmă afirmația că diferența de distribuție a trombocitelor este asociată cu PE, trombocitopenia fiind cel mai probabil cauzată de o trombocitopenie de consum.

În lotul gravidelor fără diagnostic de PE, timpul de protrombină a oscilat între 86 și 112, media – 104 și deviația standard – 6. Mediana valorilor a fost 106, iar intervalul intercuartil între 102 și 109, comparativ cu lotul gravidelor cu PE, unde intervalul de variație a fost mai extins, cu

un minim de 79 și un maxim de 127, media – 104, iar deviația standard 10. Diferență de distribuție nu a existat între loturi după acest criteriu, fapt demonstrat în Anexa 55 de rezultatul testului Mann-Whitney $U = 1101.0$ ($p = 0.7$), nesemnificativ sub aspect statistic.

Fibrinogenul este un alt parametru cercetat în studiul curent și descris. În lotul gravidelor fără diagnostic de PE, fibrinogenul a variat între 3.40 și 4.50. Media șirului de valori a fost 4.01, iar abaterea standard de 0.26. În schimb, în lotul gravidelor diagnosticate cu PE, fibrinogenul a variat într-un interval mai mare, cu un minim de 3.10 și un maxim de până la 7.80, media a fost 4.20, iar valorile s-au abătut de la aceasta cu o deviație standard egală cu 0.75.

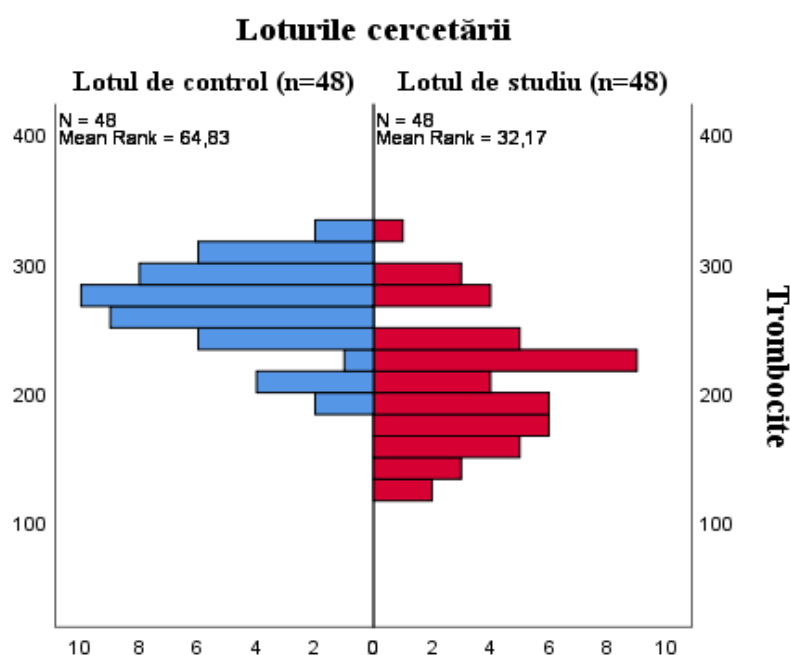


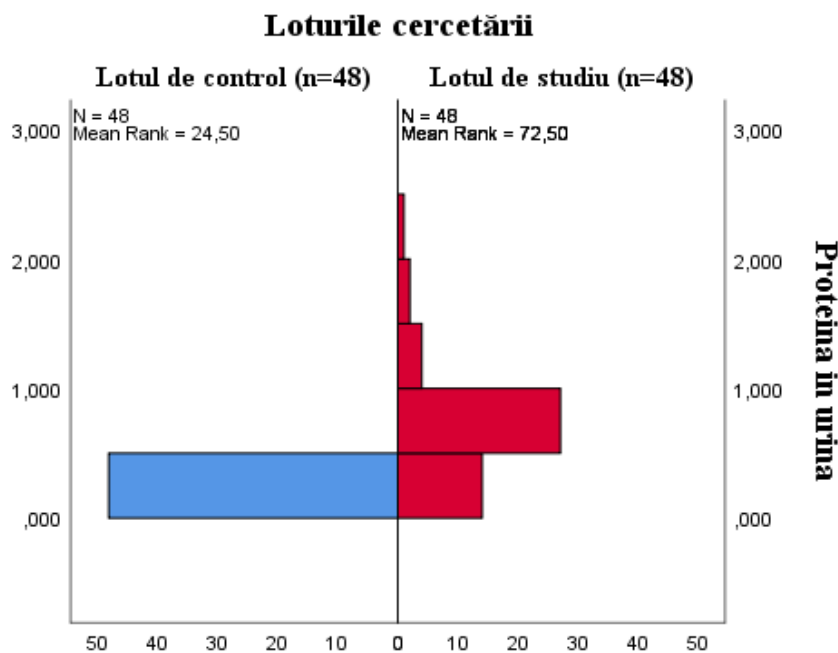
Figura 25. Repartizarea gravidelor conform numărului trombocitelor ($10 \times 9/l$)

Chiar dacă în lotul gravidelor cu PE au fost înregistrate valori mai mari ale concentrației fibrinogenului, diferența de distribuție a valorilor, aparent prezentă, nu a fost demonstrată de testul Mann-Whitney U din Anexa 56, care a oferit un rezultat de 1324.5, fiind nesemnificativ sub aspect statistic ($p = 0.2$). Astfel, putem preciza că nu există o asocieră semnificativă între acest criteriu și PE.

Deoarece parametrii biochimici ai sângelui indică bunăstarea funcțională a anumitor organe, presupunem că există o corelație strânsă între acești parametri în PE, influențând reciproc valorile lor.

Proteina în urină reprezintă unul din criteriile importante pentru diagnosticul de PE, descris ca un marker al PE, dar nu obligatoriu, iar severitatea ei nu în toate cazurile este dependentă de severitatea PE.

Astfel, în lotul gravidelor fără PE nu a fost depistată proteină în urina, în schimb, în lotul gravidelor diagnosticate cu PE, proteina a fost depistată în urină și a variat între 0.033 și 2.31, media având valoarea 0.77, iar abaterea standard 0.46. Diferența de distribuție a proteinei în urină se observă în histogramele din figura 31.



Notă: * $p < 0.001$

Figura 26. **Repartizarea gravidelor conform concentrației proteinelor în urină (g/l)**

În figura de mai sus se observă clar o diferență de distribuție a valorilor proteinuriei între loturile de studiu, constatare care și-a găsit confirmarea prin testul Mann-Whitney U din Anexa 57, a cărei valoare a fost $U = 2304.0$, semnificativă sub aspect statistic ($p < 0.001$). Prin urmare, putem constata că există o asocierie semnificativă între prezența proteinei în urină și apariția PE.

Modificările valorilor ALAT și ASAT ar putea semnaliza afectarea ficatului și severitatea PE. ALAT a variat, de asemenea, în lotul gravidelor fără PE între 12.0 și 40.0, media a fost 26.0, iar abaterea standard – 8.3.

În lotul gravidelor diagnosticate cu PE, valorile ALAT au variat într-un diapazon mai larg, între 7.7 și 173.0, media a fost 30.1, iar abaterea standard – 30.3. Diferența de repartitie a valorilor, aparent prezentă, a fost infirmată de rezultatul testului Mann-Whitney $U = 534.0$ ($p = 0.2$), care a fost unul nesemnificativ din punct de vedere statistic (Anexa 58).

ASAT a avut valori, în lotul gravidelor fără PE, între 11.0 și 41.0, cu media 26.0 și abaterea standard de 8.3. În lotul gravidelor cu PE, valorile ASAT au oscilat între un minim de 11.0 și un maxim de 141.0, media a fost 30.4, iar valorile s-au abătut de la medie cu 26.0. Diferența de distribuție a fost nesemnificativă sub aspect statistic, demonstrată de testul Mann-Whitney U, al cărui rezultat a fost 626.5 ($p = 0.8$), ilustrat în Anexa 59.

LDH- a variat între 220 și 390, în lotul gravidelor fără PE, cu media valorilor de 294 și abaterea standard de 63.

În lotul gravidelor cu PE, intervalul de valori al LDH a fost mai larg, cu un minim de 64 și un maxim de 680, media a fost 490, iar abaterea standard de 109.

Diferența de distribuție a valorilor LDH a fost demonstrată de rezultatul testului Mann-Whitney U = 216.0 ($p < 0.001$) din Anexa 62, semnificativ sub aspect statistic. Prin urmare, putem concluziona că a existat o diferență de distribuție a valorilor în loturile de studiu, după acest criteriu.

Bilirubina totală a variat, în lotul gravidelor fără PE, între 5.0 și 9.0, cu o medie de 7.1 și abatere standard de 1.4. În lotul gravidelor diagnosticate cu PE, aceasta a oscilat între 5.0 și 21.0, media a fost 8.4, iar valorile au deviat de la medie cu 3.3. Distribuția valorilor a fost demonstrată de testul Mann-Whitney U din Anexa 60, a cărui valoare a fost 650.0 ($p = 0.1$), una nesemnificativă din punct de vedere statistic.

Fosfataza alcalină a fost constantă ca valoare în lotul gravidelor fără PE, dar variind de la un minim de 94 la un maxim de 316 în lotul gravidelor cu PE. Media stabilită a fost 174, iar abaterea standard – 57.

Testul Mann-Whitney U, calculat în Anexa 61, a demonstrat un rezultat nesemnificativ sub aspect statistic U = 7.000 ($P=0.8$). Astfel, putem concluziona că nu există nicio asociere semnificativă între variația fosfatazei alcaline și PE.

Valorile GGTP au variat, în lotul gravidelor fără PE, de la un minim de 12.0 până la un maxim de 24.0. Media a fost de 17.9, iar abaterea standard de 5.1. În lotul gravidelor cu PE, valorile GGTP nu au variat foarte mult, s-au clasat într-un interval cu un minim de 8.0 și un maxim de 27.0. Media a fost stabilită la valoarea 18.2, iar abaterea standard – 4.7.

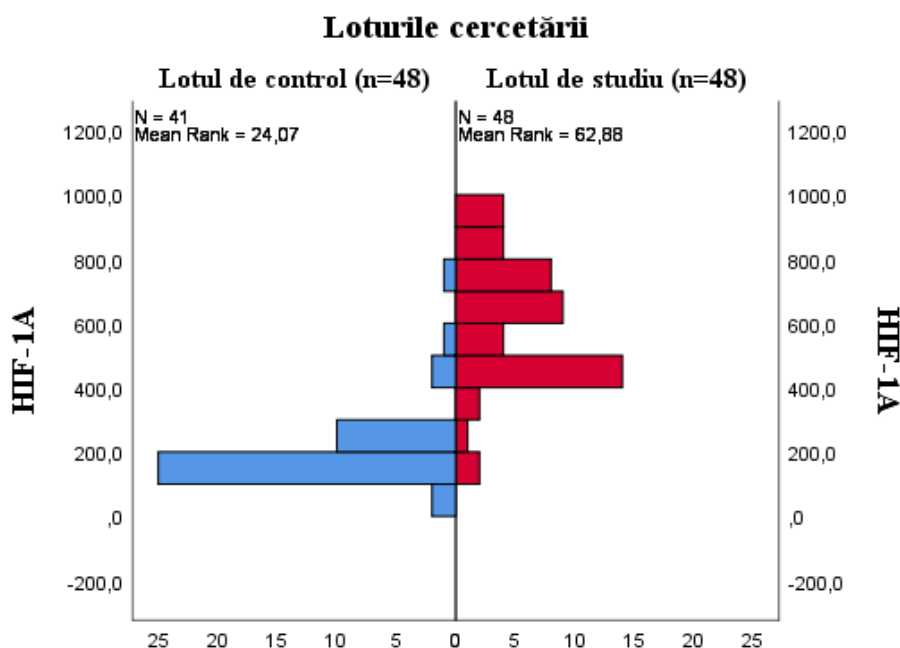
După cum se poate observa în tabelul descriptiv, valorile nu s-au deosebit semnificativ în loturile de studiu, fapt confirmat de rezultatul testului Mann-Whitney U calculat în Anexa 63. Astfel, s-a obținut valoarea 118.5 ($p = 0.8$), nesemnificativă sub aspect statistic, dovadă că nu există o diferență de distribuție între loturile de studiu după acest criteriu.

Factorii inductibili de hipoxie HIF-1 α sunt strâns asociați cu patogeneza PE prin reglarea expresiei moleculelor asociate PE. Nivelurile HIF-1 α sunt reduse rapid în condiții normale de oxigen, dar acestea sunt crescute în medii hipoxice. Pentru sarcinile complicate de PE, expresia

HIF-1 α este crescută excesiv, iar dezvoltarea trofoblastelor rămâne oprită într-un stadiu imatur, provocând o invazie superficială a trofoblastului [5].

În lotul gravidelor fără PE, HIF-1a a variat într-un interval cu un minim de 78.1 și un maxim de 708.2. Media a fost 213.7, iar abaterea standard de 117.4.

În lotul gravidelor cu PE, valorile HIF-1a au fost mult mai mari comparativ cu primul lot de studiu, astfel, acestea au variat între minim de 151.8 și maxim de 985.1, media a fost de 601.1, iar abaterea standard de 199.6.



Notă: * $p < 0.001$

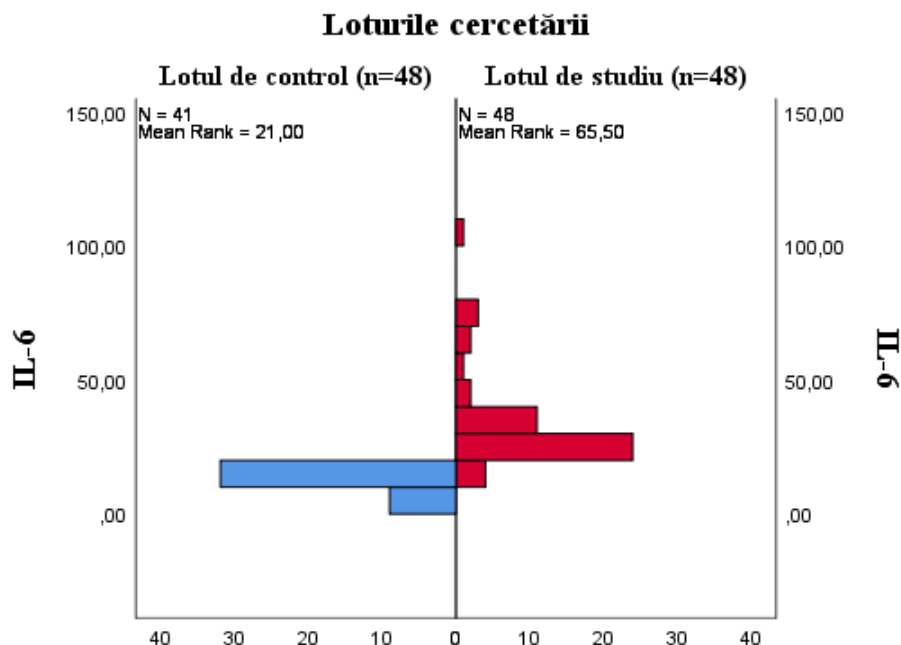
Figura 27. Repartizarea gravidelor conform concentrației HIF-1a (pg/ml)

Rezultatul testului Mann-Whitney U de 1842.0 ($p < 0.001$), expus în Anexa 64, demonstrează o diferență de distribuție semnificativă sub aspect statistic între acest criteriu și apariția PE.

Un alt factor studiat și descris comparativ în loturile de studiu este IL-6, răspunsurile inflamatorii sunt evenimente fiziopatologice semnificative în sistemul vascular matern în PE, iar acest parametru ne-ar putea oferi informații mai ample în PE.

Astfel, nivelul IL-6 a variat în lotul gravidelor fără PE, într-un interval cu un minim de 4.12 și un maxim de 14.59. Media a constituit 10.59, iar abaterea standard – 2.16. În lotul gravidelor cu preeclampsie, valorile IL-6 au oscilat între 15.57 și 104.71, media a fost 35.0, iar abaterea standard – 18.41.

Distribuția valorilor a variat între loturi, fapt demonstrat de testul Mann-Whitney U, al cărui rezultat a fost expus în Anexa 65. Astfel, s-a obținut $U = 1968.0$ ($p < 0.001$), un rezultat semnificativ sub aspect statistic, din care se poate concluziona faptul că există o asociere între IL-6 și PE.



Notă: * $p < 0.001$

Figura 28. **Repartizarea gravidelor conform concentrației IL-6 (pg/ml)**

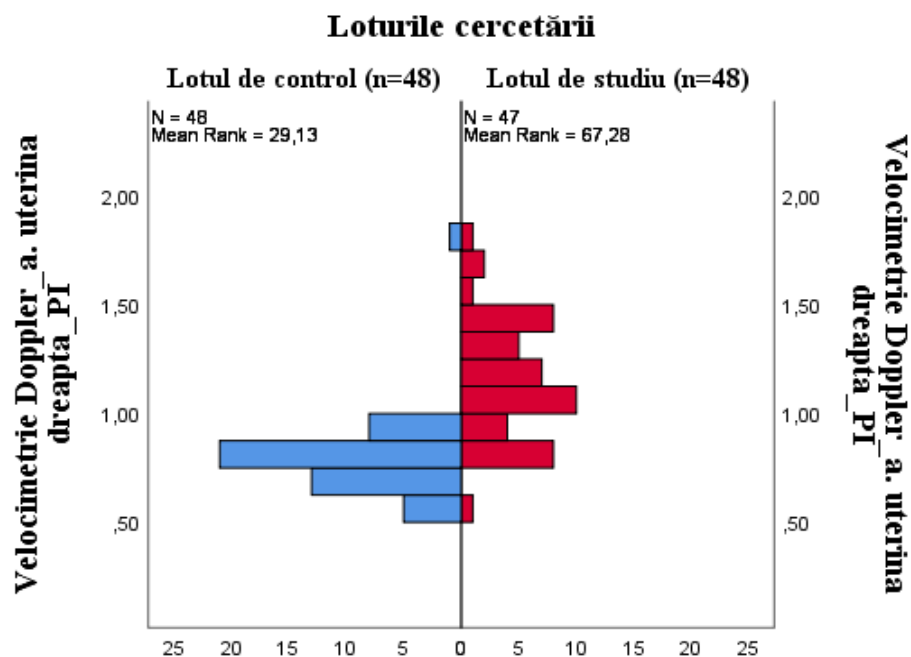
Velocimetria Doppler este o tehnică actuală de studiere a circulației feto-placentare, prin evaluarea rezultatelor velocimetriei Doppler a arterelor uterine și ombelicală. Insuficiența circulatorie pe arterele uterine este datorată modificărilor patologice vasculare inițiate în termeni precoce de sarcină, la nivelul arterelor spiralate. Această stare nu denotă o suferință de aport sangvin și nutrienți spre făt, dar atenționează asupra modificărilor patologice specifice PE.

Insuficiența circulatorie pe artera ombilicală denotă starea fluxului sangvin spre făt. Analiza comparativă a rezultatelor obținute în timpul acestei investigații a evidențiat variații semnificative între loturi.

Astfel, pentru lotul gravidelor fără PE, velocimetria Doppler a arterei uterine drepte a relevat că PI a oscilat într-un interval cu un minim de 0.59 și un maxim de 1.85, media a fost 0.80, iar valorile s-au abătut de la medie cu 0.19. În lotul gravidelor cu PE, rezultatele investigației au variat între 0.61 și 1.76, media a fost de 1.17, iar abaterea standard – 0.27.

O diferență de distribuție a fost determinată între loturi, testul Mann-Whitney U a avut valoarea 2034.0 ($p < 0.001$), semnificativă sub aspect statistic (Anexa 66).

Prin urmare, s-a atestat o asociere semnificativă între modificările velocimetriei Doppler pe artera uterină dreaptă, PI și PE.



Notă: * $p < 0.001$

Figura 29. Repartizarea conform velocimetriei Doppler pe artera uterină dreaptă PI

Velocimetria Doppler pe artera uterină dreaptă RI la gravidele lotului fără PE a avut valori ce au oscilat între 0.40 și 0.78, media a fost de 0.51, iar abaterea standard 0.08.

În lotul gravidelor diagnosticate cu PE, valorile obținute au variat între un minim de 0.44 și un maxim de 0.86, cu media de 0.67 și abaterea standard de 0.08.

Diferența de distribuție a rezultatelor investigației a fost demonstrată de testul Mann-Whitney U (Anexa 67), a cărui valoare a fost $U = 2059.0$ ($p < 0.001$), semnificativă sub aspect statistic. Prin urmare, putem afirma faptul că există o asociere între rezultatele investigației și diagnosticul de PE.

Un alt parametru cercetat este velocimetria Doppler a arterei uterine drepte S/D, care în lotul gravidelor fără PE a avut valori cuprinse între un minim de 1.70 și un maxim de 2.70, media a fost 2.05, iar abaterea standard de 0.19.

În lotul gravidelor diagnosticate cu PE, parametrul cercetat a avut valori într-un interval mai mare, cu un minim de 1.77 și un maxim de 4.07, media valorilor a fost 2.84, iar rezultatele au deviat de la aceasta cu 0.52. După cercetarea arterei uterine drepte, a fost efectuată velocimetria Doppler a arterei uterine stângi PI, care în lotul gravidelor fără PE a obținut valori cuprinse între 0.68 și 1.20, media a fost 0.91, iar abaterea standard – 0.11.

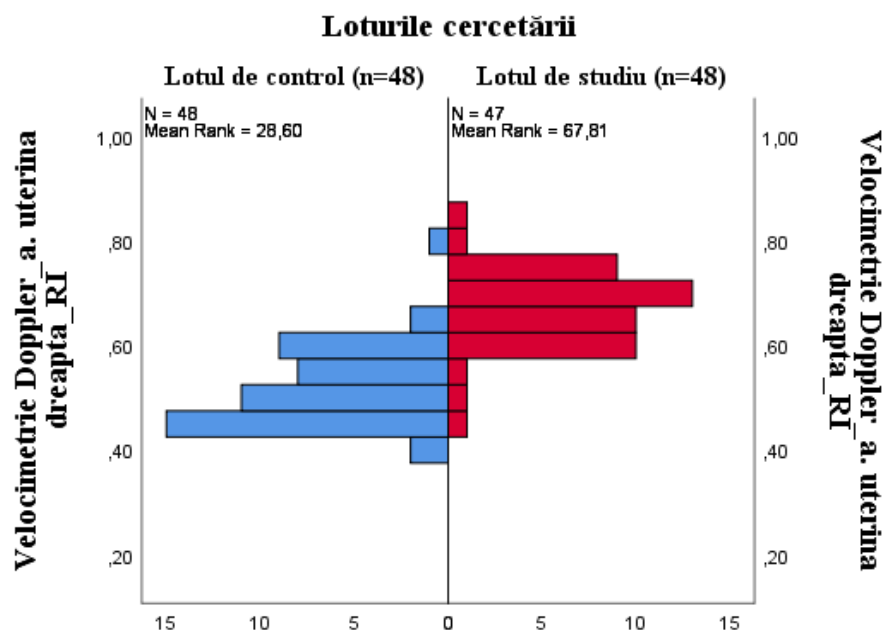


Figura 30. Repartizarea conform velocimetriei Doppler pe artera uterină dreaptă RI

În lotul gravidelor diagnosticate cu PE, acest parametru a avut valori între 0.82 și 1.86, media a avut valoarea 1.31, iar rezultatele au deviat de la medie cu 0.29. Astfel, putem concluziona faptul că există o distribuție semnificativă a valorilor în loturile de studiu.

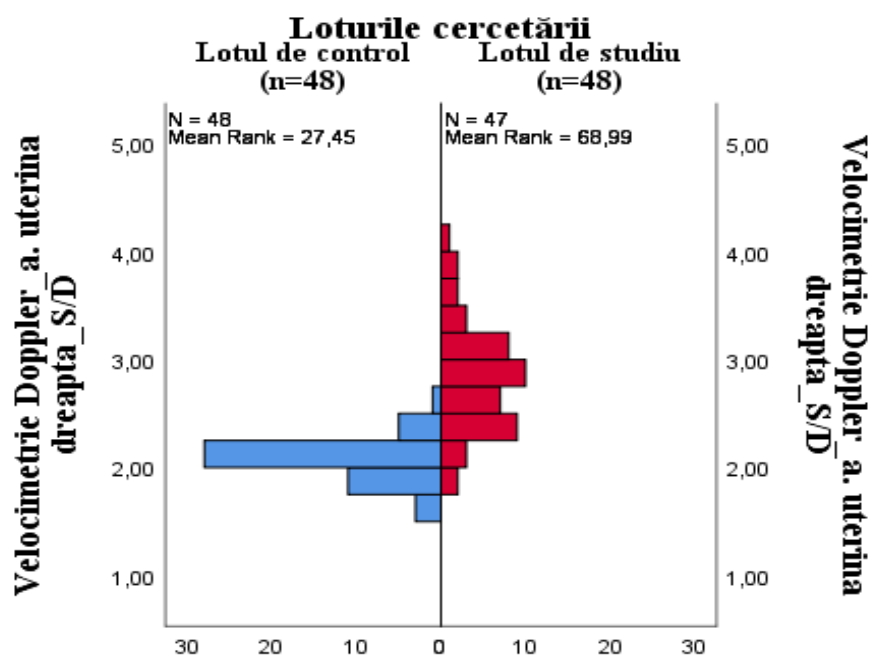


Figura 31. Repartizarea conform velocimetriei Doppler pe artera uterină dreaptă S/D

Velocimetria Doppler a arterei uterine stângi RI a variat la gravidele fără diagnostic de PE între 0.44 și 0.79, media – 0.61, iar abaterea standard a fost 0.08.

Diferența de distribuție a valorilor velocimetriei Doppler a arterei uterine stângi PI a fost demonstrată prin calcularea testului Mann-Whitney U. Rezultatul obținut a fost egal cu $U = 2025.0$ ($p < 0.001$), semnificativ sub aspect statistic (Anexa 68).

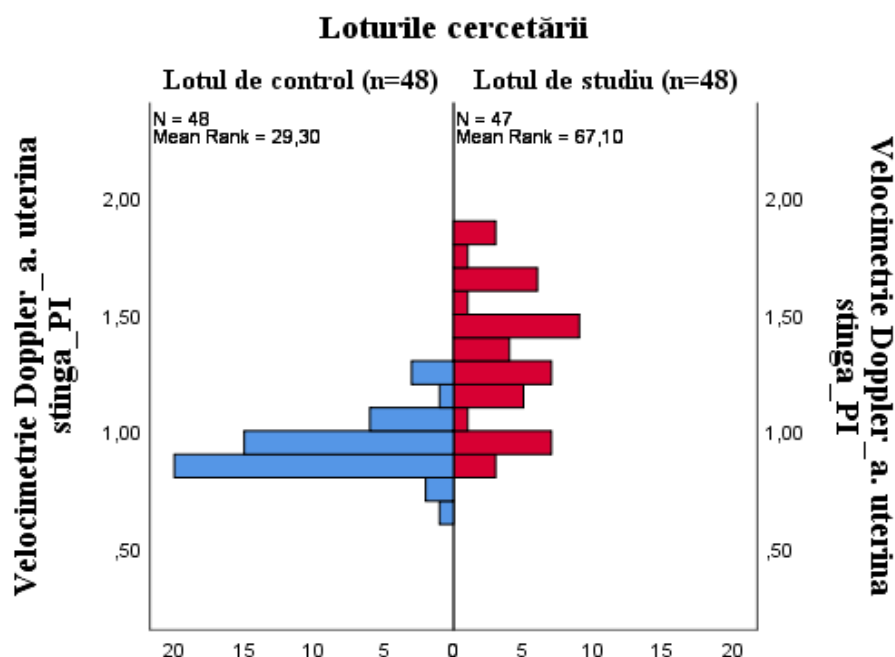


Figura 32. **Repartizarea gravidelor conform velocimetriei Doppler pe artera uterină stângă PI**

În lotul gravidelor cu diagnostic de PE, valorile parametrului studiat au oscilat între 0.51 și 0.94, media a fost 0.75, iar abaterea standard – 0.08.

Diferența de repartiție a rezultatelor, obținute în loturile de studiu, a fost demonstrată de testul Mann-Whitney U, valoarea testului a fost $U = 1978.0$ ($p < 0.001$), semnificativă sub aspect statistic (Anexa 69).

Prin urmare, putem concluziona faptul că există o diferență de distribuție semnificativă sub aspect statistic a rezultatelor velocimetriei Doppler a arterei uterine stângi RI în loturile de studiu.

Velocimetria Doppler a arterei uterine stângi S/D în lotul gravidelor fără PE a avut valori între 2.01 și 2.90, media a fost 2.37, iar abaterea standard – 0.26.

În lotul gravidelor cu PE, velocimetria Doppler a arterei uterine stângi S/D a oscilat între 2.03 și 4.30, media a avut valoarea 3.08, iar rezultatele au deviat de la aceasta cu 0.49.

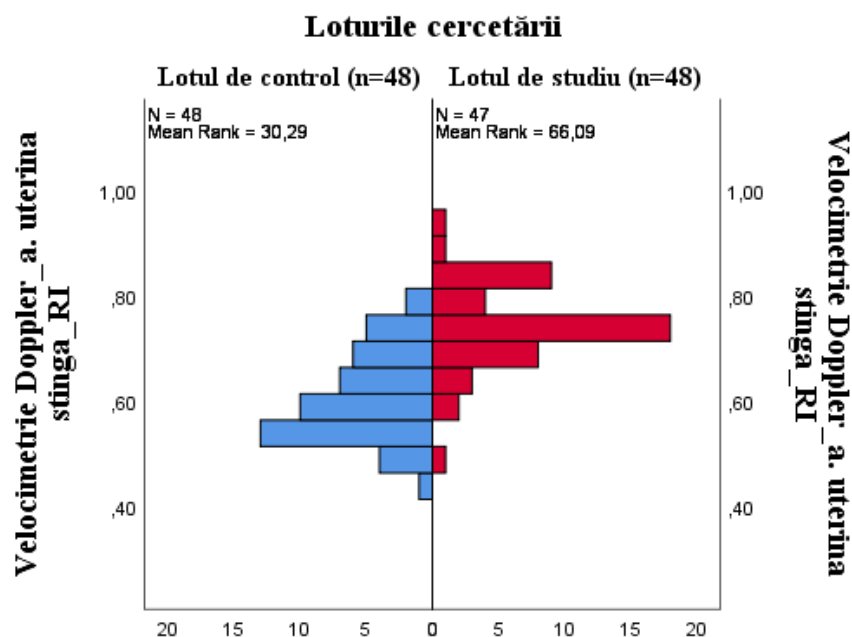


Figura 33. Repartizarea conform velocimetriei Doppler pe artera uterină stângă RI

Diferența de repartizare a rezultatelor între loturi a fost demonstrată și în acest caz de testul Mann-Whitney U, rezultatul obținut $U = 2080.0$ a fost semnificativ sub aspect statistic (Anexa 70).

Altfel spus, putem concluziona că există o asociere semnificativă din punct de vedere statistic între velocimetria Doppler a arterei uterine stângi S/D și diagnosticul de PE.

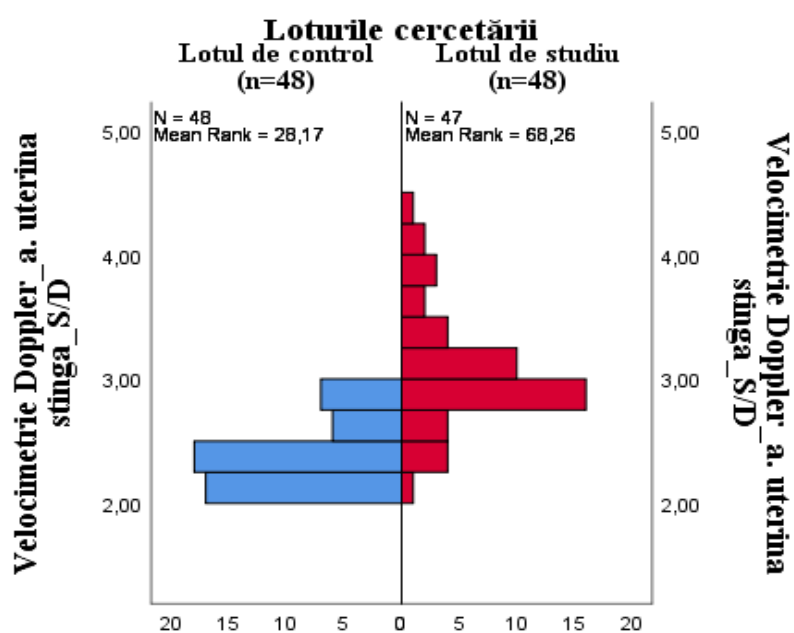


Figura 34. Repartizarea conform velocimetriei Doppler pe artera uterină stângă S/D

Velocimetria Doppler a arterei ombilicale PI a luat valori de la 0.76 la 1.60, în lotul gravidelor fără diagnostic de PE, media a fost 1.00, iar abaterea standard 0.18. În lotul gravidelor diagnosticate cu PE, rezultatele s-au încadrat într-un interval cu un minim de 0.62 și un maxim de 1.82, media fiind 1.08, iar deviația standard 0.32.

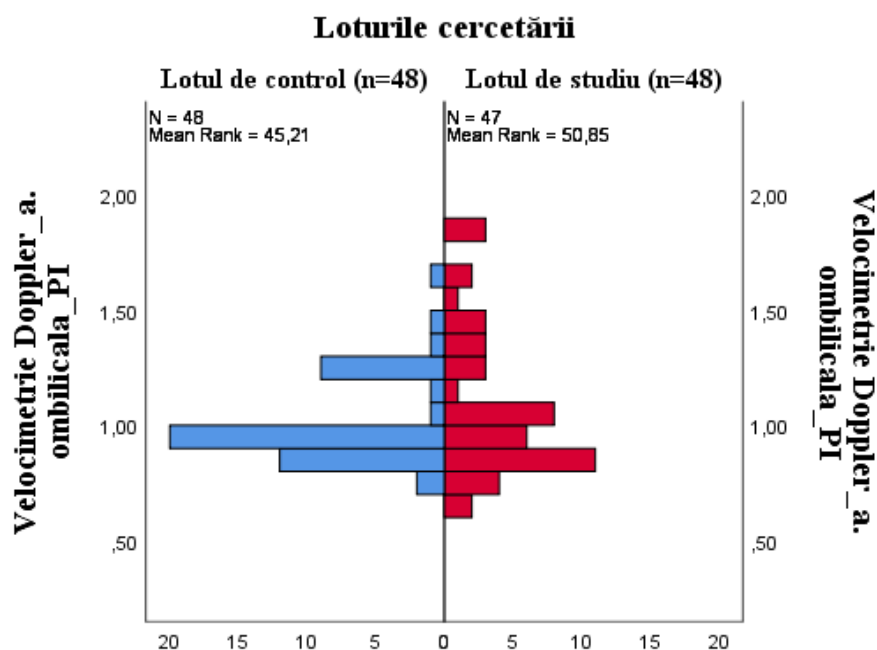


Figura 35. **Repartizarea conform velocimetriei Doppler pe artera ombilicală PI**

Diferența de distribuție a rezultatelor între loturi a velocimetriei Doppler a arterei ombilicale PI a fost demonstrată de testul Mann-Whitney U, rezultatul obținut $U = 1262.0$ ($p = 0.3$) a fost nesemnificativ din punct de vedere statistic (Anexa 71).

Astfel, putem concluziona că nu există o asociere semnificativă sub aspect statistic între velocimetria Doppler a arterei ombilicale PI și diagnosticul de PE.

Rezultatele velocimetriei Doppler a arterei ombilicale RI au oscilat între 0.60 și 0.90 în lotul gravidelor fără PE, media fiind 0.71, iar abaterea standard – 0.09.

În lotul gravidelor cu PE, intervalul de valori a fost ușor extins, oscilând între 0.46 și 1.00, media a fost 0.71, iar abaterea standard – 0.13.

Pentru a aprecia diferența de distribuție între loturi a rezultatelor velocimetriei Doppler pe artera ombilicală RI a fost aplicat testul Mann-Whitney U. Rezultatul obținut $U = 1057.0$ ($p = 0.5$) a fost nesemnificativ sub aspect statistic (Anexa 72).

Deci, nu există o asociere semnificativă sub aspect statistic între velocimetria Doppler a arterei ombilicale RI și diagnosticul de PE.

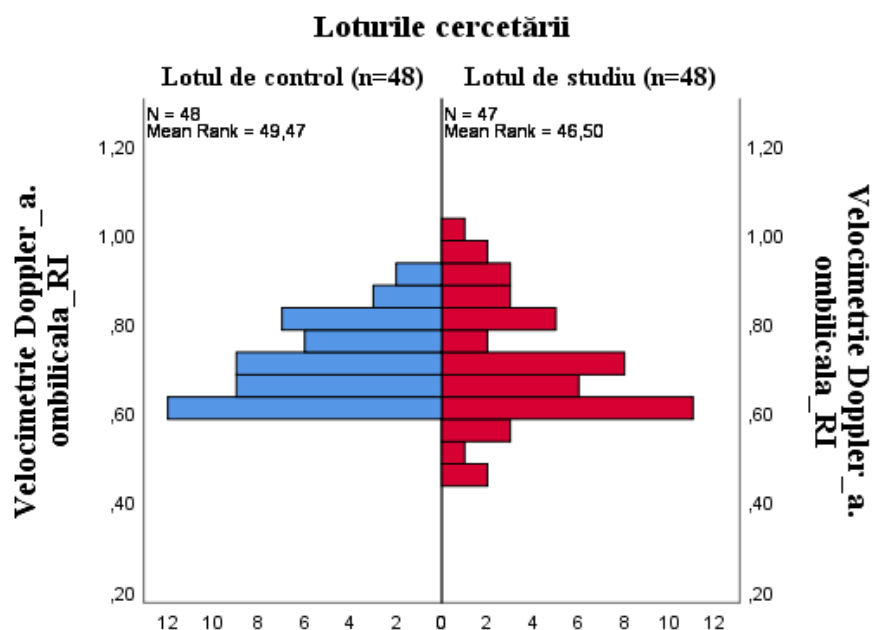


Figura 36. **Repartizarea gravidelor conform velocimetriei Doppler pe artera ombilicală RI**

Velocimetria Doppler a arterei ombilicale S/D a variat între 2.10 și 3.20, în lotul gravidelor fără PE, media fiind 2.66, iar abaterea standard – 0.27.

În lotul gravidelor diagnosticate cu PE, valorile parametrului studiat au oscilat între 1.95 și 4.59, media – 2.90 și abaterea standard – 0.61.

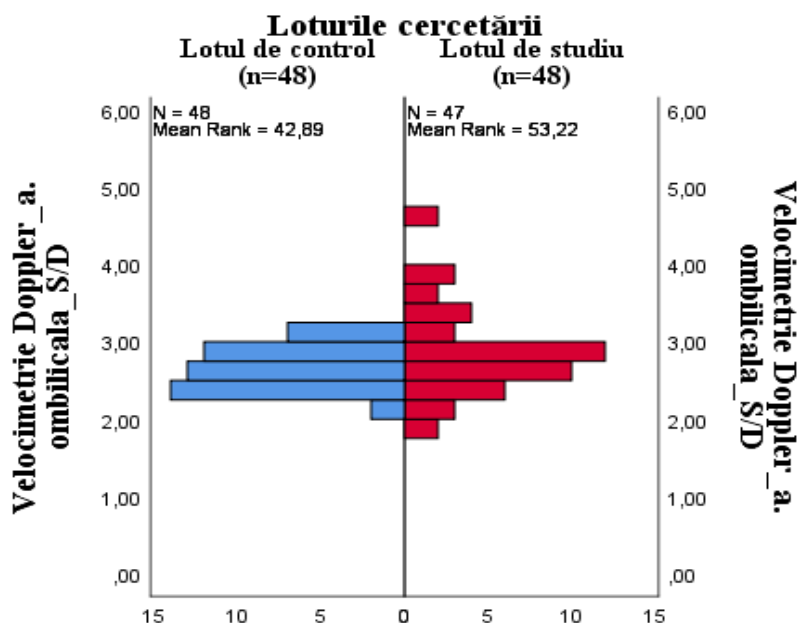


Figura 37. **Repartizarea gravidelor conform velocimetriei Doppler pe artera ombilicală S/D**

Diferența de distribuție a rezultatelor velocimetriei Doppler a arterei ombilicale S/D între loturi nu a fost dovedită de testul Mann-Whitney U, rezultatul obținut $U = 1373.0$ ($p = 0.067$) a fost nesemnificativ sub aspect statistic (Anexa 73).

Prin urmare, nu există o asociere semnificativă din punct de vedere statistic între velocimetria Doppler a arterei ombilicale S/D și diagnosticul de PE.

5.2. Analiza corelațiilor dintre HIF-1a, IL-6 și indicii velocimetriei Doppler

Pentru a identifica eventualele corelații dintre HIF-1A, IL-6 și indicatorii velocimetriei Doppler, a fost alcătuită matricea corelațională prezentată în Anexa 89. Reprezentarea grafică a relațiilor se conține în Anexa 81. După cum se poate observa, parametrul sangvin HIF-1A a avut un coeficient de corelație semnificativ din punct de vedere statistic cu IL-6 ($CC=0.664$, $IC95\%$ 0.51, 0.73, $p<0.001$), cu velocimetria a. uterine drepte PI ($CC=0.537$, $IC95\%$ 0.36, 0.66 $p<0.001$), cu velocimetria a. uterine drepte RI ($CC=0.502$, $IC95\%$ 0.32, 0.63 $p<0.001$), cu velocimetria a. uterine drepte S/D ($CC=0.594$, $IC95\%$ 0.46, 0.69 $p<0.001$), cu velocimetria a. uterine stângi PI ($CC=0.529$, $IC95\%$ 0.36, 0.65 $p<0.001$), cu velocimetria a. uterine stângi RI ($CC=0.456$, $IC95\%$ 0.26, 0.61, $p<0.001$) și cu velocimetria a. uterine stângi S/D ($CC=0.608$, $IC95\%$ 0.46, 0.72 $p<0.001$). Ulterior, și parametrul sangvin IL-6 a prezentat relații corelaționale cu unele rezultate ale velocimetriei, dar este evident că aceasta prezintă un coeficient de corelație destul de puternic și semnificativ din punct de vedere statistic cu velocimetria a. uterine drepte PI se determină o corelație moderată, semnificativă statistic ($CC=0.589$, $IC95\%$ 0.41, 0.71, $p<0.001$), cu velocimetria a. uterine drepte RI ($CC=0.628$, $IC95\%$ 0.47, 0.73, $p<0.001$) și cu velocimetria a. uterine drepte S/D ($CC=0.692$, $IC95\%$ 0.56, 0.77, $p<0.001$), corelația a fost puternică și semnificativă sub aspect statistic. Corelația IL-6 cu velocimetria a. uterine stângi PI ($CC=0.589$, $IC95\%$ 0.42, 0.71 $p<0.001$) și cu velocimetria a. uterine stângi RI ($CC=0.568$, $IC95\%$ 0.40, 0.70 $p<0.001$) a fost una moderată, dar semnificativă sub aspect statistic, în schimb, corelația cu velocimetria a. uterine stângi S/D ($CC=0.682$, $IC95\%$ 0.57, 0.76 $p<0.001$) a fost una puternică și semnificativă sub aspect statistic.

O corelație extrem de puternică și semnificativă sub aspect statistic, determinată de un coeficient de peste 0.80, se observă între velocimetria a. uterine drepte PI și velocimetria a. uterine drepte RI ($CC=0.842$, $IC95\%$ 0.77, 0.88 $p<0.001$), de asemenea, velocimetria a. uterine drepte S/D ($CC=0.816$, $IC95\%$ 0.74, 0.84 $p<0.001$), velocimetria a. uterine stângi PI ($CC=0.926$, $IC95\%$ 0.88, 0.95 $p<0.001$), velocimetria a. uterine stângi RI ($CC=0.838$, $IC95\%$ 0.74, 0.89 $p<0.001$), velocimetria a. uterine stângi S/D ($CC=0.759$, $IC95\%$ 0.63, 0.84 $p<0.001$). De asemenea, se observă o corelație moderată între acest parametru și velocimetria a. ombilicale PI, datorită unui coeficient de corelație situat între 0.40 și 0.60 ($CC=0.491$, $IC95\%$ 0.32, 0.62 $p<0.001$) și velocimetria a. ombilicale S/D ($CC=0.476$, $IC95\%$ 0.28, 0.63 $p<0.001$), iar cu velocimetria a.

ombilicale RI se observă o corelație slabă ($CC=0.312$, $IC95\%$ 0.08, 0.48 $p=0.003$). Corelația dintre velocimetria a. uterine drepte RI și velocimetria a. uterine drepte S/D este una foarte puternică și semnificativă din punct de vedere statistic, fiind determinată de coeficientul de corelație mai mare de 0.80 ($CC=0.827$, $IC95\%$ 0.75, 0.87 $p<0.001$), la fel și cu velocimetria a. uterine stângi PI ($CC=0.819$, $IC95\%$ 0.74, 0.87 $p<0.001$), velocimetria a. uterine stângi RI ($CC=0.878$, $IC95\%$ 0.80, 0.91 $p<0.001$) și velocimetria a. uterine stângi S/D ($CC=0.763$, $IC95\%$ 0.63, 0.84 $p<0.001$). Între velocimetria a. uterine drepte RI, velocimetria a. ombilicale PI ($CC=0.404$, $IC95\%$ 0.21, 0.56 $p<0.001$), velocimetria a. ombilicale RI ($CC=0.296$, $IC95\%$ 0.07, 0.48 $p=0.005$) și velocimetria a. ombilicale S/D ($CC=0.465$, $IC95\%$ 0.26, 0.63 $p<0.001$) s-a stabilit o corelație slabă, dar semnificativă sub aspect statistic. Velocimetria a. uterine drepte S/D corelează semnificativ sub aspect statistic și foarte puternic cu velocimetria a. uterine stângi ($CC=0.804$, $IC95\%$ 0.69, 0.87 $p<0.001$), cu velocimetria a. uterine stângi RI ($CC=0.809$, $IC95\%$ 0.72, 0.87 $p<0.001$) și cu velocimetria a. uterine stângi S/D ($CC=0.920$, $IC95\%$ 0.85, 0.96 $p<0.001$). De asemenea, au fost observate corelații foarte puternice între velocimetria a. uterine stângi PI și velocimetria a. uterine stângi RI ($CC=0.853$, $IC95\%$ 0.76, 0.90 $p<0.001$), precum și velocimetria a. uterine stângi S/D ($CC=0.812$, $IC95\%$ 0.70, 0.87 $p<0.001$).

Velocimetria a. uterine stângi RI a corelat puternic și semnificativ statistic cu velocimetria a. stângi S/D ($CC=0.773$, $IC95\%$ 0.65, 0.85 $p<0.001$). Celelalte combinații au fost slab corelaționale. Velocimetria a. uterine stângi S/D a corelat puternic cu velocimetria a. ombilicale S/D ($CC=0.592$, $IC95\%$ 0.42, 0.72 $p<0.001$). O altă corelație puternică și semnificativă sub aspect statistic s-a format între velocimetria a. ombilicale PI și velocimetria a. ombilicale RI, unde coeficientul a fost unul puternic ($CC=0.712$, $IC95\%$ 0.59, 0.80 $p<0.001$), precum și cu velocimetria a. ombilicale S/D ($CC=0.672$, $IC95\%$ 0.50, 0.80 $p<0.001$). Un alt coeficient de corelație puternic și semnificativ sub aspect statistic s-a stabilit între velocimetria a. ombilicale RI și velocimetria a. ombilicale S/D ($CC=0.609$, $IC95\%$ 0.43, 0.72 $p<0.001$). Astfel, ținând cont de corelațiile puternice dintre acești indici, putem deduce că efectuarea lor în ansamblu la o gravidă cu risc de PE ar putea prezice cu o precizie sporită modificările produse în organism care duc la PE.

Factorii de risc din anamneză pentru dezvoltarea PE

Pentru a iniția procesul de modelare au fost formulate următoarele ipoteze:

- *Ipoteza nulă* – covariatele incluse în model (IMC, Studii, Afecțiuni cardiovasculare) nu pot prezice probabilitatea de a dezvolta PE într-o sarcină mai bine decât un model care este bazat doar pe o constantă.

- *Ipoteza alternativă* – cel puțin o variabilă din cele incluse în model poate prezice probabilitatea de a dezvolta PE mai bine decât un model care este bazat doar pe o constantă.

Modelul sumar alcătuit ne oferă valorile pentru -2Log likelihood de 96.641, R pătrat Cox și Snell de 0.31 și 0.42 pentru R pătrat Nagelkerke. Astfel, putem constata că aproximativ 42% din variația variabilei de interes este explicată de acest model.

Indicatorul de calibrare (testul Hosmer-Lemeshow) pentru modelul elaborat a demonstrat o valoare acceptabilă ($\chi^2 = 10.950$, $df = 8$, $p = 0.205$) pentru a considera modelul unul fidel, deoarece nu au fost depistate diferențe semnificative între valorile reale și cele prezise.

Testul diagnostic cu predictorii descriși a determinat corect rezultatul pentru aproximativ 80 % din cazurile întâlnite. Sensibilitatea și specificitatea au constituit 89,6% și, respectiv, 70,8% . Cu toate precizările făcute anterior, *Variabilele din tabelul de ecuații* oferă rezultate mai precise privind modelul creat. Astfel, pentru variabila IMC, în conformitate cu statistica Wald, coeficientul de regresie este semnificativ diferit de zero (Wald = 14.46, $df=1$, $p < 0.001$). Coeficientul de regresie determinat ($B=0.383$, $p < 0.001$) demonstrează că creșterea IMC este asociată cu șanse sporite pentru a dezvolta PE (Anexa 83).

Mai exact, IMC crescut determină șanse de 1,5 ori mai mari de a dezvolta PE. Statistica Wald (Wald = 3.048, $df = 1$, $p = 0.08$), ca și Coeficientul de regresie negativ pentru *Nivelul de studii* ($B = -0.98$, $p = 0.08$), a fost nesemnificativ sub aspect statistic. Pentru variabila *Afecțiuni cardiovasculare*, statistica Wald a demonstrat faptul că coeficientul de regresie este semnificativ diferit de zero (Wald = 5.464, $df = 1$, $p < 0.001$). Prin urmare, coeficientul de regresie determinat ($B = 2.565$, $p < 0.001$) denotă șanse crescute de dezvoltare a PE de către gravidele care au afecțiuni cardiovasculare. Mai precis, această variabilă determină șanse de aproximativ 13 ori mai mari de a dezvolta PE.

Pentru a verifica stabilitatea coeficienților din modelul regresiei logistice, s-a efectuat bootstrapping-ul în calcule, iar rezultatele acestuia sunt prezentate în Anexa 82.

După cum se poate observa, au apărut unele schimbări, dar acestea nu modifică tabloul descris mai sus, coeficienții păstrându-și semnificațiile inițiale. Suprafața sub Curba ROC, pentru modelul propus, a constituit 0.826, ceea ce indică un test cu o precizie diagnostică foarte bună, cu 95% intervalul de încredere (0.739, 0.914) și cu diferență semnificativă față de valoarea 0.5 ($p < 0.001$).

Al doilea model elaborat în cercetarea curentă și-a propus să stabilească forma relațiilor dintre valorile HIF-1a măsurate la gravide și prezența PE. Pentru modelul curent, s-au formulat următoarele ipoteze:

- *Ipoteza nulă* – covariata inclusă în model (HIF-1a) nu este asociată cu prezența PE.
- *Ipoteza alternativă* – variabila HIF-1a inclusă în model este asociată cu prezența PE.

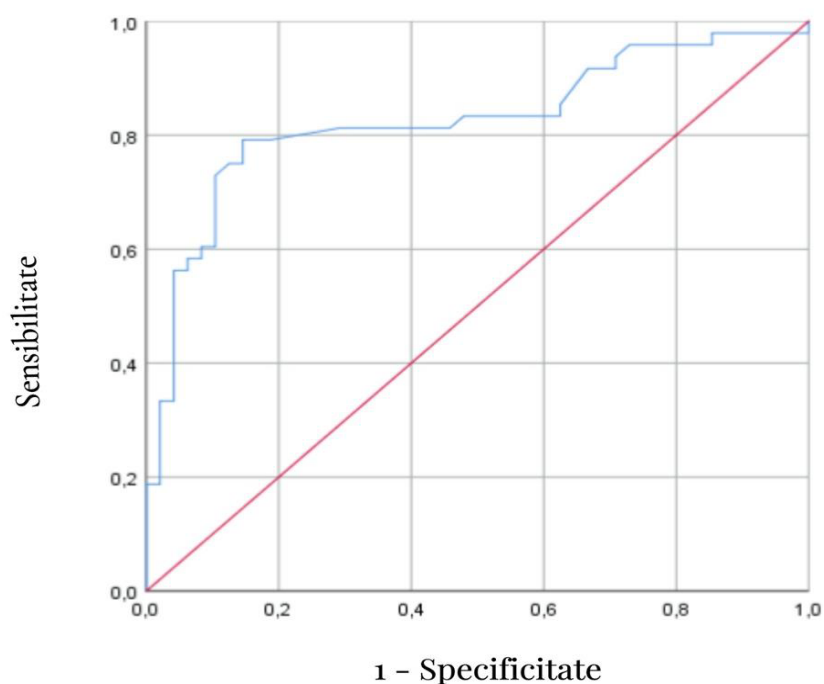


Figura 38. Curba ROC pentru modelul predictiv IMC

Modelul sumar alcătuit ne oferă valorile pentru -2Log likelihood de 51.958, R pătrat Cox și Snell de 0.549 și 0.734 pentru R pătrat Nagelkerke. Prin urmare, putem constata că maxim 73% din variația variabilei de interes este explicată de acest model. Testul Hosmer-Lemeshow pentru modelul elaborat a demonstrat o valoare de $\chi^2 = 13.498$, $df = 8$, $p = 0.096$, nesemnificativ sub aspect statistic, prin urmare, modelul se poate considera unul fidel și se poate continua descrierea acestuia (Anexa 84).

La etapa următoare de studiu a modelului 2, a fost determinată o specificitate egală cu 90,2% și sensibilitatea de 93,8%, modelul fiind în stare să determine corect rezultatul pentru aproximativ 92% dintre cazuri.

Variabila din tabelul de ecuații prezintă rezultate semnificative sub aspect statistic (Anexa 87). Astfel, pentru variabila HIF-1a, studiată în modelul dat, coeficientul de regresie, conform statisticii Wald, este semnificativ diferit de zero ($Wald = 26.913$, $df=1$, $p < 0.001$). Coeficientul de regresie determinat ($B=0.013$, $p < 0.001$) demonstrează faptul că HIF-1a este asociat cu șanse crescute pentru a dezvolta PE.

În acest caz, caracteristicile statistice au trecut de cele din modelul precedent, variabila independentă putând să explice circa 92% din varianța variabilei dihotomice de prezență a PE. Creșterea valorilor variabilei HIF-1a din ecuația regresiei logistice va spori riscul de a face PE.

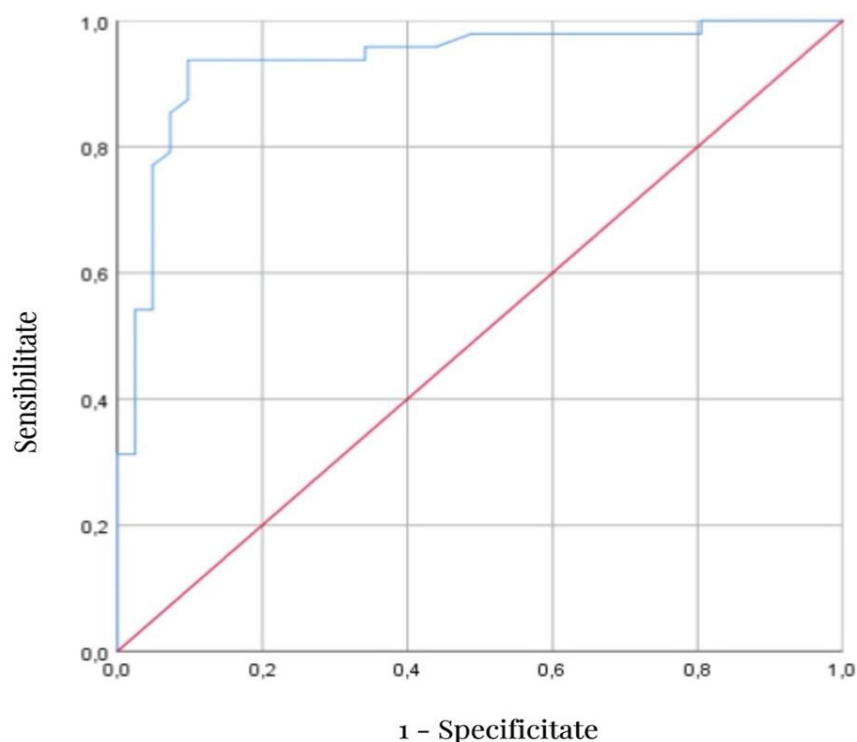


Figura 39. **Curba ROC pentru modelul predictiv HIF-1a**

Curba ROC pentru modelul 2 are unele aspecte care fac mai precis modelul 2 față de modelul precedent, datorită faptului că nu se intersectează diagonala graficului la nicio valoare a specificității și sensibilității.

Suprafața sub Curba ROC pentru modelul propus spre studiu a constituit 0.936, ceea ce indică un test cu o precizie diagnostică acceptabilă, cu 95% interval de încredere (0.882, 0.990) și cu o diferență semnificativă față de valoarea 0.5 ($p < 0.001$).

Valoarea optimă critică a HIF-1a pentru prezicerea PE a fost estimată la 320,65, cu un indice Youden de 0,84. Această valoare indică un prag optim care maximizează diferența dintre sensibilitate și specificitate, contribuind astfel la îmbunătățirea preciziei de predicție a PE.

Al treilea model elaborat în studiul dat a luat în considerare indicatorul IL-6 pentru diagnosticarea PE. Prin urmare, au fost formulate următoarele ipoteze:

- *Ipoteza nulă* – covariata inclusă în model (IL-6) nu poate prezice probabilitatea de a dezvolta PE într-o sarcină mai bine decât un model care este bazat doar pe o constantă.
- *Ipoteza alternativă* – variabila IL-6 inclusă în model poate prezice probabilitatea de a dezvolta PE mai bine decât un model care este bazat doar pe o constantă.

Modelul sumar alcătuit ne oferă valorile pentru -2Log likelihood de 0.000, R pătrat Cox și Snell de 0.748 și 1.000 pentru R pătrat Nagelkerke. Prin urmare, putem constata faptul că 100% din variația variabilei de interes este explicată de acest model.

În aceste condiții, a fost de așteptat ca testul Hosmer-Lemeshow pentru modelul elaborat să demonstreze o valoare nulă pentru $\chi^2 = 0.000$, $df = 4$, $p = 1.000$, fiind nesemnificativ sub aspect statistic, pentru a considera modelul unul fidel. Prin urmare, includerea valorilor observate și prezise în tabelul de clasificare a demonstrat că modelul creat a fost în stare să determine corect diagnosticul în 100% dintre cazuri, cu o specificitate de 100% și o sensibilitate de 100%.

Trăsăturile predictive perfecte descrise mai sus nu și-au găsit confirmare în ecuația regresiei logistice, coeficientul pentru IL-6 fiind unul nesemnificativ sub aspect statistic ($B=24,323$, $Wald=0,002$, $df=1$, $p=0,966$) (Anexa 85).

Chiar și după bootstrapping, coeficienții nu s-au ameliorat, cu toate că s-a redus eroarea standard de la 562,356 la 7,866 și statistică de la 0,966 la 0,136 (Anexa 86). Pentru IL6, valorile obținute au fost $B=24,323$, $p=0,136$, $IC95\%$ 5,067, 26,641.

Suprafața sub Curba ROC (figura 40 pentru modelul studiat a constituit în mod așteptat 1.000, ceea ce indică un test cu o precizie diagnostică excelentă, cu diferență semnificativă față de valoarea 0.5 ($p<0.001$). S-a calculat că testul diagnostic după IL-6 face o diferență perfectă între gravidele cu și fără PE la o valoare de referință egală cu 15.08 pg/mL.

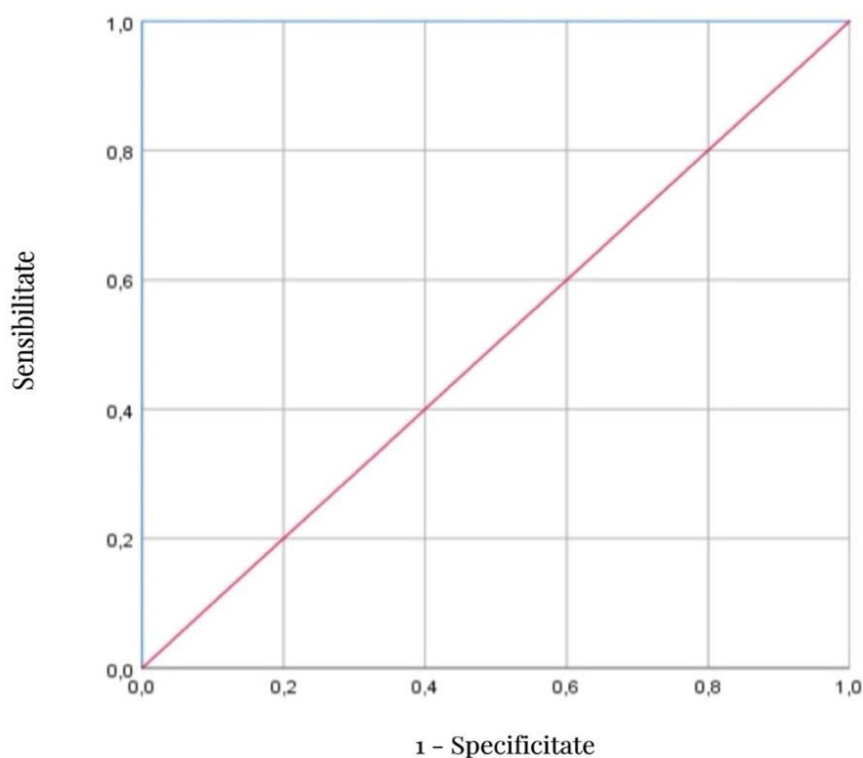


Figura 40. Curba ROC pentru modelul predictiv IL-6

În concluzie, putem afirma că indicii HIF-1a și IL-6 pot fi utilizați în predicția PE, având o specificitate și sensibilitate crescută, precum și printre factorii de risc analizați (IMC, boli

cardiovasculare), care indică asupra probabilității sporite de a dezvolta PE pentru femeile însărcinate care au aceste afecțiuni.

Caracteristica nou-născuților

Toate problemele legate de patologia studiată se referă nu doar la gravidă, ci și la făt/nou-născut. De aceea, am considerat oportună o evaluare a caracteristicilor fătului/nou-născutului în fiecare caz din cercetare. Datele analizei descriptive sunt prezentate în tabelul 6.

Din analiza statistică descriptivă comparativă între loturile incluse în cercetare din tabelul de mai jos se poate observa că sexul nou-născutului a fost feminin în 58.3% (IC 95% 44.2, 71.5) din cazuri în lotul gravidelor fără PE și în 62.5% (IC95% 48.4, 75.1) din cazuri în lotul gravidelor cu PE.

Tabelul 6. Caracteristica generală a nou-născuților

Analiza descriptivă a fătului		Loturile cercetării							
		Lotul de control (fără PE)				Lotul de studiu (cu PE)			
		N	%	Î 95% (limita de jos)	Î 95% (limita de sus)	N	%	Î 95% (limita de jos)	Î 95% (limita de sus)
RCF	Nu	48	100.0	.	.	40	83.3	71.0	91.8
	Da	0	0.0	.	.	8	16.7	8.2	29.0
Deces antenatal	Nu	48	100.0	.	.	47	97.9	90.7	99.8
	Da	0	0.0	.	.	1	2.1	0.2	9.3
Transferat la et. II/III	Nu	0	0.0	.	.	0	0.0	.	.
	Da	0	0.0	.	.	0	0.0	.	.
Morbiditate prezentă	Nu	48	100.0	.	.	44	91.7	81,4	97,1
	Da	0	0.0	.	.	4	8.3	2,9	18,6
Evoluție	Deces	0	0.0	.	.	1	2.1	0.2	9.3
	Externat	48	100.0	.	.	32	66.7	52.7	78.7
	Transferat la et. II/III	0	0.0	.	.	15	31.3	19.5	45.2
		Min., Max.	Media (SD)	Mediana	Per- centila 25, 75	Min., Max	Media (SD)	Mediana	Per- centila 25, 75
Apgar, 1 min.		7, 9	8 (1)	8	8, 9	0, 9	8 (2)	8	7, 9
Apgar, 5 min.		8, 10	9 (1)	9	8, 9	0, 9	8 (1)	8	8, 9
Masa fătului, g		2900, 4000	3364 (287)	3290	3175, 3600	490, 4440	2807 (957)	3170	2075, 3400

Se observă o repartizare similară a nou-născuților după sex în ambele loturi. Pentru a studia diferențele în distribuția nou-născuților după sex la naștere, s-a efectuat testul Pearson Chi pătrat. Valoarea testului a fost inițial egală cu 0.17, fiind nesemnificativă ($df = 1$, $p = 0.676$), însă, după corecția de continuitate necesară în acest caz cu grad de libertate = 1, valoarea testului a devenit egală cu 0.04, iar $p = 0.83$ (Anexa 74).

Prin urmare, s-a observat lipsa unor diferențe de repartiție a nou-născuților după sex în loturile de studiu.

Nu s-a înregistrat niciun caz de deces antenatal în lotul gravidelor fără PE, în schimb, în lotul gravidelor diagnosticate cu PE, a fost înregistrat un caz, ceea ce este o complicație foarte gravă a stărilor de PE severă.

RCF nu a avut niciun nou-născut în lotul gravidelor fără diagnostic de PE și 16.7% (IC95% 8.2, 29.0) au avut în lotul gravidelor cu PE. RCF ca urmare a placentăției anormale și a perturbării circuitului materno-fetal pune în pericol nu numai sănătatea fătului, ci și viața acestuia, respectiv, acest criteriu este întâlnit frecvent în rândul gravidelor cu PE.

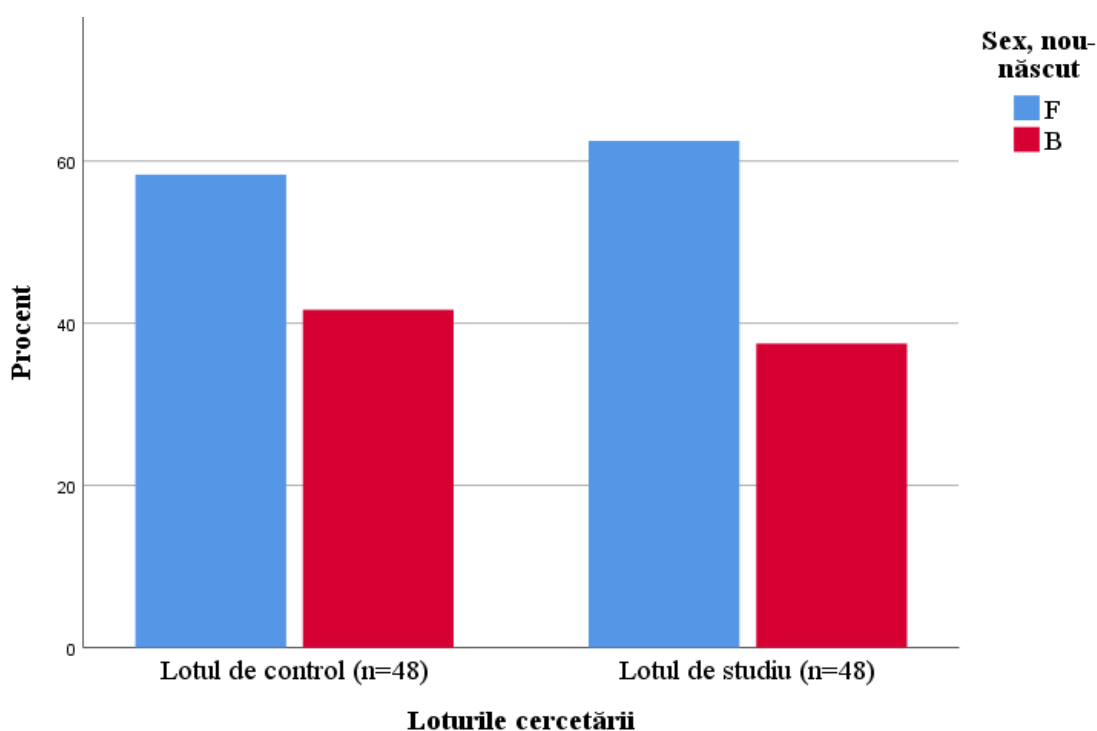


Figura 41. Repartizarea nou-născuților conform sexului (%)

Diferența de distribuție a nou-născuților după criteriul RCF în loturile de studiu a fost demonstrată după efectuarea testului Pearson Chi pătrat (Anexa 75). Valoarea testului a fost 6.68 ($p = 0.01$) după corecția continuității, un rezultat semnificativ sub aspect statistic și care

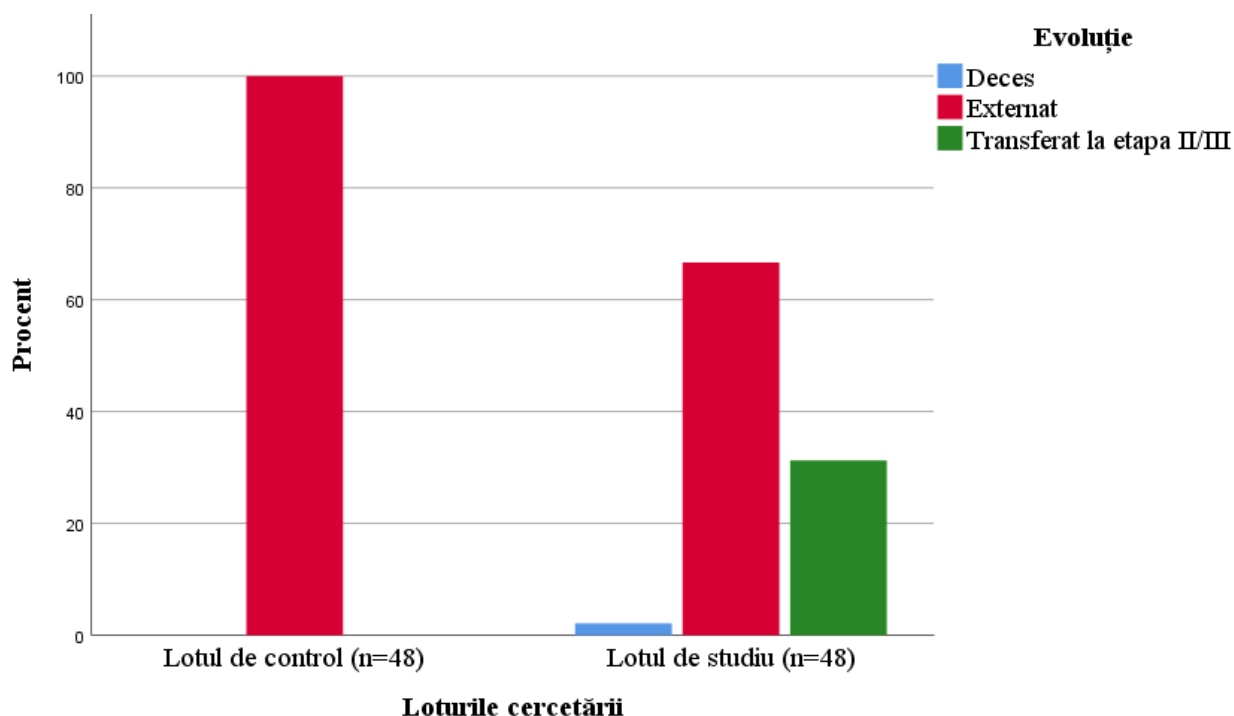
demonstrează faptul că există o diferență de distribuție a nou-născuților cu RCF în loturile de studiu.

Frecvența cazurilor de decese antenatale a fost nesemnificativă. Pentru a studia diferențele în distribuția pacienților după criteriul deceselor antenatale în cele două loturi, s-a efectuat testul Pearson Chi pătrat (Anexa 76). Valoarea testului a fost inițial egală cu 1.011, fiind nesemnificativă ($df = 1$, $p = 0.31$), însă, după corecția de continuitate necesară în acest caz cu grad de libertate = 1, valoarea testului a devenit egală cu 0.000, iar $p = 1.000$. Prin urmare, s-a observat lipsa unor diferențe de repartizare a gravidelor cu și fără PE în funcție de prezența deceselor antenatale.

Decese intranatale și decese neonatale nu au fost înregistrate atât în lotul gravidelor fără PE, cât și în lotul gravidelor diagnosticate cu PE.

Morbiditatea fetală nu a fost prezentă în lotul gravidelor fără PE și a fost constatată cu o frecvență relativă de 8.3% (IC95% 2.9, 18.6) în lotul gravidelor cu PE. Repartizarea datelor în funcție de morbiditatea prezentă a fost ilustrată în Anexa 77, după efectuarea testului Pearson Chi pătrat. Valoarea testului a fost, inițial, egală cu 4.174, fiind semnificativă din punct de vedere statistic ($df = 1$, $p = 0.041$), ulterior, după ce s-a efectuat corecția de continuitate, datorită unui singur grad de libertate, s-a obținut 2,348, valoare nesemnificativă statistic ($p = 0.125$).

Evoluția postnatală a nou-născuților depinde de termenul nașterii și severitatea PE, respectiv, și în studiul de față putem observa o diferență semnificativă între loturi, care ține de evoluția postnatală.



Notă: * $p < 0.001$

Figura 42. Repartizarea nou-născuților conform evoluției postnatale (%)

Pentru lotul gravidelor fără diagnostic de PE a fost finalizată cu externare în 100%; în cazul gravidelor cu diagnostic de PE, aceasta s-a finalizat cu externare în doar 66.7% (IC95% 52.7, 78.7) din cazuri, iar în celelalte cazuri – 31.3% (IC95% 19.5, 45.2) au fost transferați la etapa II/III și cu deces în 2.1% (IC95% 0.2, 9.3).

În Anexa 78 sunt prezentate rezultatele testului Pearson Chi pătrat pentru a studia diferențele în distribuția pacienților din cele două loturi de cercetare după evoluția stării generale a nou-născuților.

Valoarea testului a fost 19.2 ($p < 0.001$), un rezultat semnificativ din punct de vedere statistic. Prin urmare, putem observa o diferență de distribuție semnificativă între loturile de studiu după acest criteriu.

Scorul Apgar este un sistem standard pentru evaluarea clinică rapidă a nou-născutului imediat după naștere la 1 minut și respectiv la 5 minute. Este un test rapid, simplu și nedureros pentru nou-născut, în care sunt evaluate 5 semne: culoarea pielii, ritmul cardiac, reactivitatea la stimuli, tonusul muscular, respirația. Fiecare semn este marcat cu o valoare între 0 și 2, un scor de 8, 9 sau 10 este considerat foarte bun.

Scorul Apgar prin care se evaluează nou-născuții postnatal, la diferită perioadă de timp a variat în ambele loturi, astfel, scorul Apgar în primul minut de viață a oscilat între un minim de 7 puncte și un maxim de 9 puncte, în lotul gravidelor fără PE, media a fost de 8 puncte, iar abaterea standard a fost 1 punct.

În lotul gravidelor cu diagnostic de PE, scorul Apgar a avut un diapazon mai mare de variație, între 0 și 9 puncte. Media a avut valoarea 8, iar abaterea standard a fost de 2 puncte.

Se pot observa cazuri cu scor Apgar mai mic în primul minut la gravidele din lotul de studiu față de cele din lotul de control, diferențele observate sunt semnificative sub aspect statistic și fac diferență reală între aceste grupe de paciente, fapt demonstrat de compararea rangurilor prin testul Mann-Whitney U (Anexa 79). Valoarea calculată a acestuia a fost de 717,0, cu o semnificație statistică.

La 5 minute post-partum, în lotul gravidelor fără PE, scorul Apgar a variat între 8 și 10 puncte, media a fost 9, cu o deviație standard de 1 punct. În lotul gravidelor cu PE, Scorul Apgar a variat între 0 și 9, media a fost 8, iar abaterea standard a fost 1.

Distribuția descrisă a fost evaluată comparativ, iar rezultatele testului Mann-Whitney au arătat o valoare a testului egală cu 633,0, semnificativă sub aspect statistic, ceea ce ne face să presupunem că copiii gravidelor cu și fără PE erau diferiți în materie de punctaj al scorului Apgar obținut la al 5-lea minut post-partum (Anexa 80).

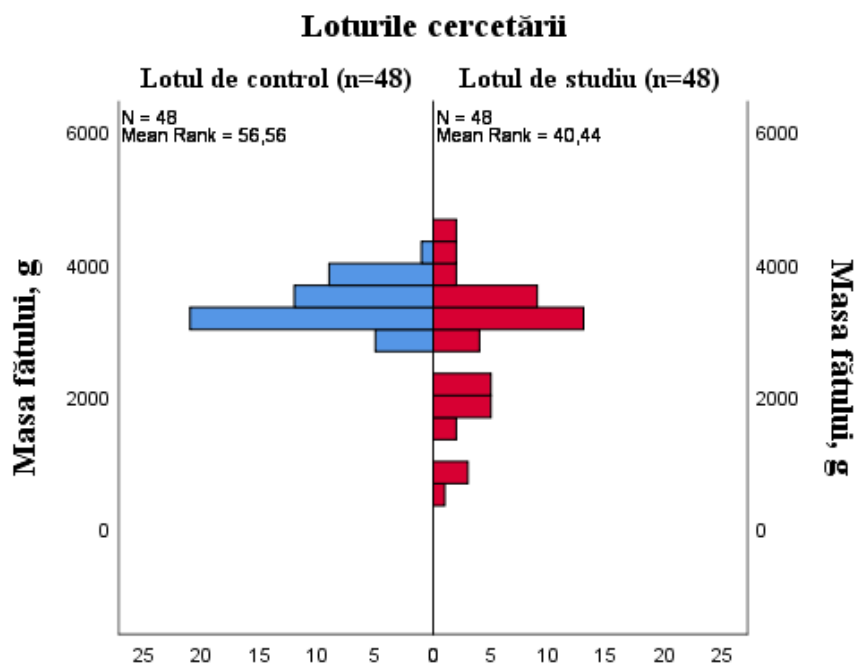


Figura 43. **Repartizarea conform masei feților la naștere (g)**

Masa fătului la naștere a fost diferită între loturi. Astfel, în primul lot, greutatea a variat între un minim de 2900 și un maxim de 4000, media a fost 3364, iar abaterea standard – 287.

În lotul gravidelor cu diagnostic de PE, masa fătului a variat de la 490 la 4440, media a fost 2807 și abaterea standard de 957 (Figura 43).

Acest aspect, însă, ar putea fi determinat și de faptul că în lotul cu PE, nașterile au fost premature, iar nou-născuții au fost afectați de RCF.

Astfel, datele clinice și paraclinice descrise în studiul efectuat nu întotdeauna corespund cu datele din literatura de specialitate. Nu este exclus că aceste divergențe sunt legate cu termenul sarcinii, deoarece noi am selectat pacientele la etapele inițiale de apariție a PE.

Este cunoscut faptul că PE reprezintă o patologie cu afectare poliorganică, trebuie, deci, să fie modificate și probele ficatului (ALAT, ASAT) de regulă în PE severă, dar în studiul nostru am stabilit gravidele cu mult înainte de afectarea ficatului.

Patologia renală ne-a demonstrat că nu a servit drept factor predictiv în apariția PE. Pentru îmbunătățirea prognosticului materno-fetal este nevoie de identificarea gravidelor cu risc de a dezvolta PE, pentru a reduce numeroasele complicații severe.

SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE

PE este o problemă esențială în obstetrica contemporană și o cauză majoră de morbiditate și mortalitate maternă și perinatală la nivel mondial. PE prezintă, de asemenea, riscuri materne pe termen lung pentru hipertensiune arterială, cardiopatie ischemică, accident vascular cerebral și tromboembolism venos [6, 40].

Mai multe dovezi indică faptul că unele paciente care vor dezvolta PE pot fi identificate cu săptămâni sau luni înainte de diagnostic. Unele femei pot avea indici anormali la examinarea cu Doppler a arterelor uterine și profiluri anormale ale markerilor biochimici înainte de diagnosticul clinic [32, 45].

La etapa inițială, este foarte importantă identificarea gravidelor din grupul cu risc crescut de PE, prin depistarea factorilor de risc la gravide, pentru o monitorizare mai minuțioasă. În urma analizei datelor obținute în studiu, putem stabili că gravidele cu factori de risc în anamneză, precum avorturile spontane ($p < 0.001$), sarcinile stagnante ($p = 0.012$), afecțiunile SCV, IMC crescut prezintă un risc mai mare de a dezvolta PE, mai ales PE severă. Odată cu creșterea numărului de cazuri de PE, crește numărul feților afectați de RCF și prematuritate, respectiv, se majorează numărul operațiilor cezariene.

Conform datelor din literatura de specialitate, se cunoaște că obezitatea este asociată cu un risc crescut de PE și hipertensiune gestațională. Prevalența obezității în lume s-a dublat practic în ultimii 20 de ani. În țările occidentale, prevalența acesteia la femeile însărcinate ajunge la 30% și se estimează că peste 40% dintre femeile însărcinate iau în greutate peste intervalul recomandat pentru indicii lor de masă corporală [31, 79].

Asocierea dintre obezitate și PE este îngrijorătoare, având în vedere că obezitatea crește rapid în rândul femeilor din întreaga lume [8, 10, 17].

Din datele obținute în studiul actual se poate concluziona că IMC a fost semnificativ mai mare în grupul gravidelor cu PE ($U = 1738.5$, $p < 0.001$) față de grupul gravidelor fără PE. S-a determinat ca IMC pentru gravidele cu PE a variat într-un interval cu minim 18.6 și maxim 43.7, iar media a fost 26.4, comparativ cu IMC pentru gravidele fără PE, care a fost situat într-un interval cu un minim de 21.4 și un maxim de 30.2, media constituind 23.5, ceea ce descrie și literatura de specialitate, și anume, creșterea indicelui de masă corporală (IMC) este asociată cu un risc sporit de PE.

În studiul prezent, particularitățile anamnestico-clinice au fost cercetate sub aspectul influenței lor asupra apariției PE. Vârsta < 18 ani sau > 40 ani, descrisă în literatură ca factor de risc pentru PE, a fost, de asemenea, luată în calcul. Analizând rezultatele obținute privind vârsta gravidelor incluse în cercetare, observăm ca aceasta a variat într-un interval de 19 ani și 39 de ani pentru L_0 , cu o medie de 30 de ani, iar pentru L_1 a oscilat între 18 ani și maxim 43 de ani, cu o

medie de 30 de ani, respectiv, în cazul studiului nostru, nu a fost detectată nicio diferență după criteriul de vârstă între loturile analizate.

Studiind caracteristicile generale ale ambelor loturi, am observat că majoritatea femeilor analizate au un nivel de inteligență și un nivel social peste medie.

Examinând datele anamnestice ale gravidelor din ambele loturi, putem identifica pacientele care au prezentat factori de risc pentru PE, astfel selectând gravidele care ulterior pot fi supuse screeningului de laborator și imagistic pentru PE, fiind demonstrat că acest complex de investigare este efectiv în depistarea precoce a gravidelor care pot dezvolta PE [2, 4, 24].

Nașteri premature au avut doar 4.2% dintre gravidele din lotul gravidelor diagnosticate cu PE ($p = 0.47$). *Boala varicoasă* a fost înregistrată în proporție de 8.3% în lotul gravidelor fără PE și de circa 20.8% în lotul gravidelor diagnosticate cu PE ($p = 0.14$). 96.9% dintre gravide au conceput sarcina în mod natural, prin FIV – 2.1%, prin inducerea ovulației – o singură gravidă.

Am examinat, de asemenea, evoluția manifestărilor clinice care au avut loc mai frecvent la gravidele cu PE la momentul internării, dintre care: *Cefalee* – 46.9%, *Dureri epigastrice* – 18.8%, *Greață/Vome* – 6.3%, *Dereglări vizuale* – 10.4% și *Prezența edemelor patologice* – 50.0%. Nivelul TA sistolice la momentul internării a oscilat între 150 și 220 mm/Hg în lotul de studiu, cu valori medii de 168 mm/Hg, TA diastolică a variat între 90 și 120 mm/Hg, iar valorile medii au constituit 103 mm/Hg.

Trombocitopenia este cea mai frecventă dereglare hemostatică la pacientele cu PE, fiind cauzată de consumul de trombocite. Mecanismele imune sau vasospasmul sever cu afectarea endotelială rezultată pot contribui la trombocitopenie în PE. Respectiv, am observat că nivelul trombocitelor în lotul fără PE a oscilat între un minim de 195 și un maxim de 320, media – 267. În lotul gravidelor diagnosticate cu PE, trombocitele au variat într-un interval de 122 și 329, media – 208 ($p < 0.001$).

Conform obiectivului propus, am studiat rolul indicilor HIF-1a, IL-6 și indicilor Doppler (PI) ai arterelor uterine în PE. HIF-1a este factorul-cheie de transcripție care reglează răspunsul celular în hipoxie și presiune scăzută a oxigenului, iar IL-6 este o citokină pro-inflamatorie produsă ca răspuns la inflamații, care ajunge rapid la nivele plasmatice detectabile, spre deosebire de alte citokine, respectiv, acești indici ar putea servi ca biomarkeri semnificativi în dezvoltarea PE.

Analizând nivelul markerului de hipoxie (HIF-1a), am determinat că în lotul gravidelor cu PE, valorile HIF-1A au fost mult mai mari comparativ cu lotul fără PE, care au variat între un minim de 151.8 și un maxim de 985.1, media fiind de 601.1. În lotul gravidelor fără PE, HIF-1A a variat într-un interval cu un minim de 78.1 și un maxim de 708.2. Media a fost de 213.7 ($p < 0.001$).

Un alt factor analizat și descris comparativ în loturile de studiu este IL-6, care a variat în lotul gravidelor cu PE între 15.57 și 104.71, media a fost 35.0, iar în lotul gravidelor fără PE, valorile IL-6 au oscilat într-un interval cu un minim de 4.12 și maxim de 14.59. Media a avut valoarea 10.59. ($p < 0.001$). Astfel, putem observa că acești biomarkeri au un nivel ridicat semnificativ în PE și ar putea avea un rol important în predicția PE până la apariția simptomelor și complicațiilor acestei afecțiuni.

Examenul ecografic efectuat împreună cu velocimetria Doppler a relevat rezultate diferite în funcție de vasul de sânge studiat. În lotul de studiu s-au stabilit valori mai mari ale indicilor Doppler (PI, RI, S/D) ai arterelor uterine comparativ cu lotul de control ($p < 0,001$).

Analiza relațiilor de corelație dintre indicatorii inovatori studiați a demonstrat corelații puternice între HIF-1A, IL-6 și indicatorii velocimetriei Doppler ai arterelor uterine. Astfel, parametrul HIF-1A a avut un coeficient de corelație puternic, semnificativ sub aspect statistic, cu IL-6, cu PI, RI, S/D ai arterelor uterine ($p < 0.001$).

Toate problemele legate de PE se referă nu numai la gravidă, ci și la făt/nou-născut, care în urma apariției acestei afecțiuni poate fi afectat prin RCF, prematuritate, alte comorbidități sau chiar deces perinatal. Din aceste motive, a fost considerată adecvată o evaluare a caracteristicilor generale ale nou-născuților. RCF nu a avut niciun nou-născut în lotul de control, iar în lotul de studiu au fost prezentă în 16.7% din cazuri ($p = 0.01$). Deces antenatal a fost stabilit într-un singur caz în lotul gravidelor cu PE.

Masa fătului la naștere a fost diferită între loturi. Astfel, în lotul de control, greutatea a variat între un minim de 2900 și un maxim de 4000, media a fost 3364, iar în lotul gravidelor cu PE, masa fătului a variat de la 490 la 4440, media a fost 2807.

Așa cum este descris în studiile focusate pe complicațiile asociate PE [29, 54, 68, 112], în cadrul cercetării curente, feții născuți în cele două loturi au fost semnificativ diferiți sub aspect statistic conform criteriului de masă la naștere. Mamele cu PE au născut copii cu masă mai mică la naștere față de cei născuți de mame sănătoase, acest criteriu poate fi cauzat de prematuritate sau RCF.

Scorul Apgar după primul și al cincilea minut a fost, de asemenea, diferit între grupuri, în grupul cu PE au prevalat cazurile cu un scor Apgar mai mic, cuprins între 6-7 puncte, iar în lotul de control scorul a fost mai frecvent de 8-10 puncte.

Cercetarea a fost încheiată prin sumarizarea datelor obținute în algoritmul de conduită propus. El a fost realizat în baza evaluării tuturor factorilor de prognostic discutați prin metoda regresiei logistice în scopul determinării celor mai importanți factori de prognostic al PE.

Algoritmul de conduită în trimestrul trei de sarcină pentru gravidele cu risc de PE

În scopul aprecierii criteriilor de prezicere a PE în trimestrul trei de sarcină a fost propus un algoritm de conduită (Figura 44). Recomandările principale expuse în acest algoritm se bazează pe rezultatele obținute în cercetarea efectuată.

Toți factorii studiului au fost supuși cercetării prin metoda regresiei logistice. Acești factori au fost reprezentați de particularitățile anamnezei obstetricale complicate prin: avorturi spontane în anamneză, nașteri premature și PE în anamneză: afecțiunile medicale preexistente sarcinii: patologia cardiovasculară, obezitatea. Ulterior, la aceste paciente au fost evaluați parametrii velocimetriei Doppler (IP) ai arterelor uterine.

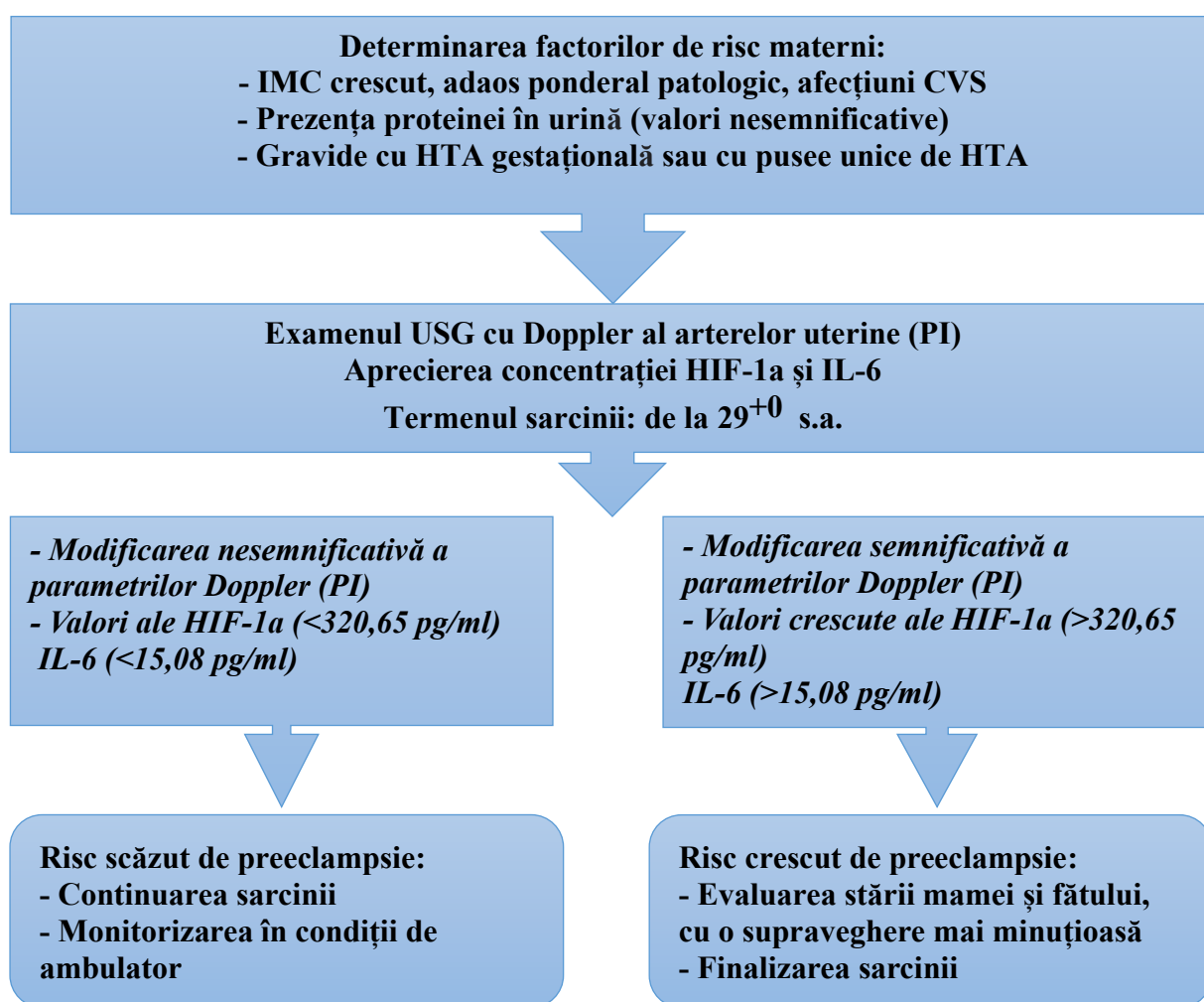


Figura 44. Algoritmul de conduită în trimestrul trei de sarcină pentru gravidele cu risc de PE

Următorul pas a fost examinarea nivelului seric al HIF-1a și IL-6 în sângele matern, care, atunci când atinge valori mai mari de HIF-1a ($>320,65$ pg/ml), IL-6 ($>15,08$ pg/ml), clasează gravidele în grupul cu risc crescut. În cazul clasării gravidelor în grupul cu risc crescut de PE se recomandă evaluarea clinico-paraclinică a stării materne (coagulograma, LDH, ALAT, ASAT, nivelul trombocitelor, proteina în urină în 24h, monitorizarea TA) și fetale (fetometria, CTG, Doppler AO, ACM), cu o supraveghere minuțioasă sau finalizarea sarcinii, în dependență de starea materno-fetală.

În urma aplicării metodei de regresie logistică au fost evaluați acești factori cu rol în prezicerea PE. Pentru a confirma valoarea modelului dat, acești factori au fost supuși analizei prin curba ROC. Astfel, curba ROC pentru modelul predictiv (HIF-1a) a constituit 0.936, ceea ce indică un test cu o precizie diagnostică acceptabilă, cu 95% intervalul de încredere (0.882, 0.990) ($p < 0.001$), cu o specificitate de 90,2% și o sensibilitate de 93,8%, modelul fiind în stare să determine 92% dintre cazuri. Valoarea optimă critică a HIF-1a pentru prezicerea PE a fost estimată la 320,65, cu un indice Youden de 0,84. Această valoare indică un prag optim care maximizează diferența dintre sensibilitate și specificitate, contribuind astfel la îmbunătățirea preciziei de predicție a PE.

Curba ROC pentru modelul predictiv (IL-6) a constituit 1.000, ceea ce indică un test cu o precizie diagnostică foarte bună. Modelul creat a fost în stare să determine diagnosticul în 100% din cazuri, cu o specificitate și sensibilitate de 100%, testul diagnostic IL-6 poate face diferență între gravidele cu și fără PE la o valoare de referință egală cu 15.08 pg/mL.

Astfel, rezumând datele obținute, putem concluziona că între indicii de laborator HIF-1a, IL-6 și indicii velocimetriei Doppler a arterelor uterine (PI) s-a determinat un coeficient de corelație puternic, fiind demonstrată eficacitatea complexului de examinare în ansamblu a indicilor Doppler ai arterelor uterine (PI) și indicilor paraclinici HIF-1a și IL-6 pentru o precizie mai bună, putând funcționa ca test în prezicerea PE în trimestrul trei de sarcină.

CONCLUZII

1. Cele mai frecvente manifestări asociate PE, prezente la internarea gravidelor, au fost, cefaleea – 93.8% ($p < 0.001$), durerile epigastrice – 37.5% ($p < 0.001$), grețuri/vome – 12.5% ($p = 0.035$), dereglările vizuale – 20.8% ($p = 0.003$), prezența edemelor – 93.8% ($p < 0.001$). Valorile medii ale TA sistolice 168 mm/Hg, valorile medii ale TA diastolice fiind de 103 mm/Hg ($p < 0.001$). Apariția PE în trimestrul trei de sarcină crește riscul de finisare a sarcinii prin operație cezariană, ceea ce s-a stabilit în cadrul studiului realizat, unde în lotul pacientelor cu PE cezariana a fost efectuată în 93,8% din cazuri ($p < 0.001$).

2. În urma studiului realizat au fost identificați factorii de risc majori pentru dezvoltarea PE, din care fac parte: IMC crescut ($p < 0.001$), afecțiuni ale sistemului cardiovascular, care au inclus afecțiuni cardiace, reprezentate de diverse tulburări dobândite sau congenitale ale inimii ($p = 0.001$), adaosul ponderal patologic ($p = 0.013$), avorturi spontane în anamneză ($p < 0.001$) și sarcini stagnante în anamneză ($p = 0.012$).

3. Conform rezultatelor cercetării, concentrația serică a HIF-1a a fost mai ridicată în lotul gravidelor cu PE ($p < 0.001$), nivelul-prag al indicelui HIF-1a a fost estimat la 320,65 pg/ml, modelul dat fiind în stare să determine 92% dintre cazuri de PE, cu o specificitate de 90,2% și o sensibilitate de 93,8%. Nivelul IL-6, de asemenea, a fost semnificativ mai crescut în lotul gravidelor cu PE ($p < 0.001$), testul diagnostic poate face o diferență foarte bună între gravidele cu și fără PE de la o valoare de referință egală cu 15.08 pg/mL, cu o specificitate și sensibilitate de 100%.

4. Problema științifică soluționată în studiu a fost optimizarea managementului de conduită a gravidelor cu risc de PE, prin elaborarea algoritmului de conduită, care include: identificarea factorilor de risc materni, nivelul seric crescut al HIF-1a ($> 320,65$ pg/ml) și IL-6 ($> 15,08$ pg/ml), indicii velocimetriei Doppler (PI) patologici.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Femeile însărcinate care prezintă factori de risc precum IMC peste normal, creșterea patologică în greutate, afecțiuni SCV, proteină în urină (valori nesemnificative), gravidele cu HTA gestațională sau cu pusee unice de hipertensiune arterială vor fi incluse în grupul de risc pentru dezvoltarea PE.
2. În cazul pacientelor la care au fost identificați factorii de risc pentru PE, se recomandă evaluarea parametrilor Doppler ai arterelor uterine (PI), investigarea nivelului seric al HIF-1 α și IL-6, pentru a evalua riscul de dezvoltare a PE. În cazul includerii gravidelor în grupul cu risc crescut de PE se recomandă evaluarea clinico-paraclinică a stării materne (coagulograma, LDH, ALAT, ASAT, nivelul trombocitelor, proteina în urină în 24 h, monitorizarea TA) și fetale (fetometria, CTG, Doppler AO, AC), cu o supraveghere minuțioasă sau finalizarea sarcinii, în dependență de starea materno-fetală.
3. În scopul determinării gravidelor cu risc crescut de apariție a PE în trimestrul trei de sarcină se propune implementarea algoritmului de conduită elaborat în cadrul studiului, care include: identificarea factorilor de risc materni, nivelul seric crescut al HIF-1 α ($> 320,65$ pg/ml) și IL-6 ($> 15,08$ pg/ml), indicele velocimetriei Doppler (PI) patologic.
4. Suplimentarea programului educațional-didactic cu informații care vizează conduita pacientelor cu risc de PE, cu scopul de a facilita prezicerea PE în al treilea trimestru de sarcină.

BIBLIOGRAFIE

1. Boșcaneanu N. Factorii de risc pentru dezvoltarea suferinței sistemului nervos fetal și neonatal la gravida cu preeclampsie: studiu prospectiv, descriptiv. În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 2018, nr. 4(17), p. 35-41. ISSN 2345-1467.
2. Codreanu N., Botnari-Gutu M., Murșiev C., Codreanu I. Preeclampsia – riscuri precoce și tardive. În: *Buletin de perinatologie* 1(82) 2019. p. 22-29.
3. Caproș H. Restricția de creștere fetală. Actualități de diagnostic. În: *Buletin de perinatologie* 1(86) 2020. p. 74-80.
4. Coșpormac V., Rusu V., Cojocaru D., Iliadi-Tulbure C., Cojocaru V. HELLP syndrome – a complicated pregnancy challenge. In: *The 37th Balkan Medical Week “Perspectives of the Balkan Medicine in the Post COVID-19 Era” & The 8th Congress on Urology, Dialysis and Kidney Transplant from the Republic of Moldova with International Participation “New Horizons In Urology”*, June 7-9, 2023, Chișinău. p. 179
5. Friptu V., **Oleinic V.** Rolul factorilor inductibili de hipoxie în diagnosticul precoce al preeclampsiei. *Buletin de perinatologie*. 2021, nr. 3(92), pp. 8-11. ISSN 1810-5289.
6. Friptu V., Marian-Pavlenko A., Hodorogea S. Stările hipertensive în sarcină. În: *Obstetrică. ÎS FEP „Tipografia Centrală”*, Chișinău, 2023. p. 200-229.
7. Friptu V., **Oleinic V.** Sugestii în diagnosticul precoce al preeclampsiei. În: *Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”*, 2020, nr. 1(56), p. 67-70. ISSN 1857-0461.
8. **Oleinic V.** Metode contemporane de screening și prevenire a preeclampsiei în primul trimestru de sarcină. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2020, nr. 1(83), p. 43-47. ISSN 1729-8687.
9. **Oleinic V.**, Friptu V. New biomarker for risk determination of the appearance of preeclampsia. In: *The 37th Balkan Medical Week “Perspectives of the Balkan Medicine in the Post COVID-19 Era” & The 8th Congress on Urology, Dialysis and Kidney Transplant from the Republic of Moldova with International Participation “New Horizons In Urology”*, June 7-9, 2023, Chisinau. p. 181.
10. **Oleinic V.**, Friptu V. Analysis of essential risk factors in the occurrence of preeclampsia. In: *The 37th Balkan Medical Week “Perspectives of the Balkan Medicine in the Post COVID-19 Era” & The 8th Congress on Urology, Dialysis and Kidney Transplant from the Republic of Moldova with International Participation “New Horizons In Urology”*, June 7-9, 2023, Chisinau. p. 182.
11. **Oleinic V.**, Friptu V., Tofan-Scutaru L. Biomarkerii albuminei ischemic modificate și autoanticorpii împotriva receptorului tip 1 angiotensinei II în predicția

- preeclampsiei. În: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*, 21-23 octombrie 2020, Chișinău, p. 610.
12. Friptu V., Hodorogea S., Bologan I. ș.a. Stările hipertensive în timpul sarcinii. Protocol clinic național [online]. Revizuit 2024. Disponibil: <https://ms.gov.md/wp-content/uploads/2024/12/Protocolul-clinic-na%C8%9Bional-%E2%80%9ESt%C4%83rile-hipertenzive-%C3%AEn-timpul-sarcinii%E2%80%9D-edici%C8%9Bia-II-aprobat-prin-Ordinul-MS-nr.910-din-06.11.2024.pdf>
 13. Avnon T., Ascher-Landsberg J., Yogev Y., Many A. Clinical characteristics of preeclampsia in twin versus singleton pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jun;35(12):2273-2277. doi: 10.1080/14767058.2020.1784872.
 14. Alwis N., Binder N.K., Hannan N.J. Pre-eclampsia: Challenges for Nanomedicine Development in Pregnancy. *Trends Mol Med.* 2021 Aug;27(8):824-825. doi: 10.1016/j.molmed.2021.05.003.
 15. Alhaddad O.M., Elsabaawy M.M., Rewisha E.A., Shaarawy O.A., Badran H.M., Waked IA. Survival of a case of pre-eclampsia complicated with acute fatty liver of pregnancy and acute pancreatitis. *Trop Doct.* 2022 Jan;52(1):205-208. doi: 1177/00494755211041870.
 16. Abdelrahim SK, Ahmed ABA, Sharif ME, Adam I. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk of pre-eclampsia in central Sudan: a case-control study. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2022 May 2;116(5):487-491. doi: 10.1093/trstmh/trab163.
 17. Ayele AD, Tilahun ZA. Determinants of pre-eclampsia among women attending delivery services in public health institutions of Debre Tabor Town: a case-control study. *Reprod Health.* 2022 Jul 8;19(1):157. doi: 10.1186/s12978-022-01463-1.
 18. Abraham T, Romani AMP. The Relationship between Obesity and Pre-Eclampsia: Incidental Risks and Identification of Potential Biomarkers for Pre-Eclampsia. *Cells.* 2022 May 5;11(9):1548. doi: 10.3390/cells11091548.
 19. Alston MC, Redman LM, Sones JL. An Overview of Obesity, Cholesterol, and Systemic Inflammation in Preeclampsia. *Nutrients.* 2022 May 17;14(10):2087. doi: 10.3390/nu14102087.
 20. Bijl RC, Cornette JMJ, Brewer AN, Zwart IF, Franx A, Tsigas EZ, et al. Patient-reported preconceptional characteristics in the prediction of recurrent preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2022 Jun;28:44-50. doi: 10.1016/j.preghy.2022.02.003.

21. Bonnet MP, Garnier M, Keita H, Compère V, Arthuis C, Raia-Barjat T, et al. Guidelines for the management of women with severe pre-eclampsia. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2021 Oct;40(5):100901. doi: 10.1016/j.accpm.2021.100901.
22. Chaemsaitong P, Sahota DS, Poon LC. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S1071-S1097.e2. doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.020.
23. Cerdeira AS, James T, Vatish M. The diagnostic value of angiogenic and antiangiogenic factors in differential diagnosis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Jan;226(1):156. doi: 10.1016/j.ajog.2021.08.048.
24. Cabiddu G, Mannucci C, Fois A, Maxia S, Chatrenet A, Osadolor S, et al. Pre-eclampsia is a valuable opportunity to diagnose chronic kidney disease: a multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2022 Jul 26;37(8):1488-1498. doi: 10.1093/ndt/gfab225.
25. Cuckle H. Pre-eclampsia screening studies - overcoming intervention bias. *BJOG*. 2022 Jul;129(8):1318. doi: 10.1111/1471-0528.17099.
26. Cordisco A, Periti E, Antoniolli N, Lozza V, Conticini S, Vannucci G, et al. Clinical implementation of pre-eclampsia screening in the first trimester of pregnancy. *Pregnancy Hypertens*. 2021 Aug;25:34-38. doi: 10.1016/j.preghy.2021.05.010.
27. Conrad MS, Gardner ML, Miguel C, Freitas MA, Rood KM, Ma'ayeh M. Proteomic analysis of the umbilical cord in fetal growth restriction and preeclampsia. *PLoS One*. 2022 Feb 25;17(2):e0262041. doi: 10.1371/journal.pone.0262041.
28. Chilumula K, Saha PK, Muthyala T, Saha SC, Sundaram V, Suri V. Prognostic role of uterine artery Doppler in early- and late-onset preeclampsia with severe features. *J Ultrasound*. 2021 Sep;24(3):303-310. doi: 10.1007/s40477-020-00524-0.
29. Chatzakis C, Liberis A, Zavlanos A, Petousis S, Tsakmaki E, Dinas K, et al. Early delivery or expectant management for late preterm preeclampsia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021 Aug;100(8):1392-1400. doi: 10.1111/aogs.14149.
30. Chappell LC, Cluver CA, Kingdom J, Tong S. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2021 Jul 24;398(10297):341-354. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32335-7.
31. Dashraath P, Chen K, Htet ZW, Chan SY, Kale A, Su LL, et al. Pre-eclampsia with paradoxical polyuria: diabetes insipidus in pregnancy. *Lancet*. 2022 May 7;399(10337):1809. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00565-7.
32. Ding H, Ding Z, Zhao M, Ji B, Lei J, Chen J, et al. Correlation of amniotic fluid index and placental aquaporin 1 levels in terms of preeclampsia. *Placenta*. 2022 Jan;117:169-178. doi: 10.1016/j.placenta.2021.12.010.

33. Erez O, Romero R, Jung E, Chaemsaihong P, Bosco M, Suksai M, et al. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S786-S803. doi: 10.1016/j.ajog.2021.12.001.
34. Elmaradny E, Alneel G, Alkhattaf N, AlGadri T, Albriakan N. Predictive values of combined platelet count, neutrophil-lymphocyte ratio, and platelet-lymphocyte ratio in preeclampsia. *J Obstet Gynaecol.* 2022 Jul;42(5):1011-1017. doi:10.1080/01443615.2021.1986476.
35. Ekblad MO, Gissler M, Korhonen PE. New theory about the pathophysiology of preeclampsia derived from the paradox of positive effects of maternal smoking. *J Hypertens.* 2022 Jun 1;40(6):1223-1230. doi: 10.1097/HJH.0000000000003142.
36. Febres-Cordero DA, Young BC. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Neoreviews.* 2021 Nov;22(11):e760-e766. doi: 10.1542/neo.22-11-e760.
37. Gyselaers W. Hemodynamic pathways of gestational hypertension and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S988-S1005. doi: 10.1016/j.ajog.2021.11.022.
38. Gencheva D, Nikolov F, Uchikova E, Mihaylov R, Pencheva B, Vasileva M. Interleukin-6 and its correlations with maternal characteristics and echocardiographic parameters in pre-eclampsia, gestational hypertension and normotensive pregnancy. *Cardiovasc J Afr.* 2022 Mar-Apr 23;33(2):65-73. doi: 10.5830/CVJA-2021-040.
39. Gu S, Zhou C, Pei J, Wu Y, Wan S, Zhao X, et al. Esomeprazole inhibits hypoxia/endothelial dysfunction-induced autophagy in preeclampsia. *Cell Tissue Res.* 2022 Apr;388(1):181-194. doi: 10.1007/s00441-022-03587-z.
40. Guerby P, Bujold E. Competing risks model for prediction of preeclampsia in women who took aspirin prophylaxis in a previous pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Aug;225(2):206-207. doi: 10.1016/j.ajog.2021.04.240.
41. Han C, Chen YY, Dong JF. Prothrombotic state associated with preeclampsia. *Curr Opin Hematol.* 2021 Sep 1;28(5):323-330. doi: 10.1097/MOH.0000000000000678.
42. Hauspurg A, Jeyabalan A. Postpartum preeclampsia or eclampsia: defining its place and management among the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S1211-S1221. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.027.
43. Heimberger S, Perdigao JL, Mueller A, Arenas G, Kuriloff M, Duncan C, et al. Women's perspectives and attitudes towards the utility of angiogenic biomarkers in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2022 Jun;28:109-113. doi: 10.1016/j.preghy.2022.03.005.
44. Hurrell A, Sparkes J, Duhig K, Seed PT, Myers J, Battersby C, et al. Placental growth factor Repeat sampling for Reduction of adverse perinatal Outcomes in women with

- suspected pre-eclampsia: study protocol for a randomised controlled trial (PARROT-2). *Trials*. 2022 Sep 2;23(1):722. doi: 10.1186/s13063-022-06652-8.
45. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Oct 6;76(14):1690-1702. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.014.
 46. Jung E, Romero R, Yeo L, Gomez-Lopez N, Chaemsaitong P, Jaovisidha A, et al. The etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S844-S866. doi: 10.1016/j.ajog.2021.11.1356.
 47. Jaber S, Jauk VC, Cozzi GD, Sanjanwala AR, Becker DA, Harper LM, et al. Quantifying the additional maternal morbidity in women with preeclampsia with severe features in whom immediate delivery is recommended. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2022 May;4(3):100565. doi: 10.1016/j.ajogmf.2022.100565.
 48. Karrar SA, Hong PL. Preeclampsia. In: *StatPearls*. 2022 Jan. PMID: 34033373.
 49. Kim YR, Jung I, Heo SJ, Chang SW, Cho HY. A preeclampsia risk prediction model based on maternal characteristics and serum markers in twin pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021 Nov;34(21):3623-3628. doi: 10.1080/14767058.2019.1686757.
 50. Kasuya M, Akiba N, Iriyama T, Sayama S, Kubota K, Toshimitsu M, et al. The impact of fetal growth restriction in diagnosing preeclampsia on the severity of maternal features. *J Obstet Gynaecol Res*. 2022 Apr;48(4):912-919. doi: 10.1111/jog.15152.
 51. Keepanasseril A, Bharathi V, Bobby Z, Kar SS, Parameswaran S, Pillai AA, et al. Serum biomarkers of maternal morbidity and adverse outcome in severe pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022 Mar;270:190-194. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.01.017.
 52. Keukens A, van Wely M, van der Meulen C, Mochtar MH. Pre-eclampsia in pregnancies resulting from oocyte donation, natural conception or IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2022 Mar 1;37(3):586-599. doi: 10.1093/humrep/deab267.
 53. Kinshella MW, Omar S, Scherbinsky K, Vidler M, Magee LA, Von Dadelszen P, et al. PRECISE Conceptual Framework Working Group. Maternal nutritional risk factors for pre-eclampsia incidence: findings from a narrative scoping review. *Reprod Health*. 2022 Sep 5;19(1):188. doi: 10.1186/s12978-022-01485-9.
 54. Karumanchi SA, Libermann T. Discovery of antiangiogenic factors in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S1035-S1036.e5. doi: 10.1016/j.ajog.2021.11.1350.
 55. Lau K, Wright A, Sarno M, Kametas NA, Nicolaides KH. Comparison of ophthalmic artery Doppler with PlGF and sFlt-1/PlGF ratio at 35-37 weeks' gestation in prediction of

- imminent pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022 May;59(5):606-612. doi: 10.1002/uog.24874.
56. Liang X, Liu Y, Chen L, Chen S. The natural compound puerarin alleviates inflammation and apoptosis in experimental cell and rat preeclampsia models. *Int Immunopharmacol.* 2021 Oct;99:108001. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108001.
 57. Lee WL, Lee FK, Wang PH. Pre-pregnancy body mass index and outcome of preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2022 Sep;61(5):737-738. doi: 10.1016/j.tjog.2022.05.010.
 58. Luger RK, Kight BP. Hypertension In Pregnancy. *In: StatPearls.* 2022 Jan—. PMID: 28613589.
 59. Ma'ayeh M, Rood KM, Kniss D, Costantine MM. Novel Interventions for the Prevention of Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep.* 2020 Feb 12;22(2):17. doi: 10.1007/s11906-020-1026-8.
 60. MacDonald TM, Walker SP, Hannan NJ, Tong S, Kaitu'u-Lino TJ. Clinical tools and biomarkers to predict preeclampsia. *EBioMedicine.* 2022 Jan;75:103780. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103780.
 61. Meng Y, Li C, Liu CX. Immune cell infiltration landscape and immune marker molecular typing in preeclampsia. *Bioengineered.* 2021 Dec;12(1):540-554. doi: 10.1080/21655979.2021.1875707.
 62. Magee LA, Nicolaides KH, von Dadelszen P. Preeclampsia. *Reply. N Engl J Med.* 2022 Jul 21;387(3):287. doi: 10.1056/NEJMc2207559.
 63. Mendoza M, Serrano B, Bonacina E, Capote S, Garcia-Manau P, Regincós L, et al. Diagnostic accuracy of the Gaussian first-trimester combined screening for pre-eclampsia to predict small-for-gestational-age neonates. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022 Feb;156(2):322-330. doi: 10.1002/ijgo.13673.
 64. Mooij R, Kapanga RR, Mwampagatwa IH, Mgalega GC, van Dillen J, Stekelenburg J, et al. Role of male partners in the long-term well-being of women who have experienced severe pre-eclampsia and eclampsia in rural Tanzania: a qualitative study. *J Obstet Gynaecol.* 2022 Jul;42(5):906-913. doi: 10.1080/01443615.2021.1958766.
 65. Martinez-Portilla RJ, Poon LC, Benitez-Quintanilla L, Sotiriadis A, Lopez M, Lip-Sosa DL, et al. Incidence of pre-eclampsia and other perinatal complications among pregnant women with congenital heart disease: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Oct;58(4):519-528. doi: 10.1002/uog.22174.
 66. Meelhuysen Sousa Aguiar L, Gonçalves Machado Zanutto L, Mascarenhas Silva CH, Amaral Pedroso M. The first trimester uterine artery Doppler: comparison between sagittal

- and transverse techniques. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021 Aug;34(16):2672-2676. doi: 10.1080/14767058.2019.1670803.
67. McClements L, Richards C, Patel N, Chen H, Sesperez K, Bubb KJ, et al. Impact of reduced uterine perfusion pressure model of preeclampsia on metabolism of placenta, maternal and fetal hearts. *Sci Rep.* 2022 Jan 21;12(1):1111. doi: 10.1038/s41598-022-05120-2.
 68. Mattsson K, Juárez S, Malmqvist E. Influence of Socio-Economic Factors and Region of Birth on the Risk of Preeclampsia in Sweden. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Mar 30;19(7):4080. doi: 10.3390/ijerph19074080.
 69. Morimune A, Kimura F, Moritani S, Tsuji S, Katusra D, Hoshiyama T, et al. The association between chronic deciduitis and preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2022 Mar;150:103474. doi: 10.1016/j.jri.2022.103474.
 70. Morton A, Lumchee M, Kumar S, Jarvis E. Pregnancy outcomes in women with hyponatraemia and preeclampsia: Case series and literature review. *Pregnancy Hypertens.* 2021 Dec;26:38-41. doi: 10.1016/j.preghy.2021.08.116.
 71. Myatt L. The prediction of preeclampsia: the way forward. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S1102-S1107.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.047.
 72. MacDonald TM, Walker SP, Hannan NJ, Tong S, Kaitu'u-Lino TJ. Clinical tools and biomarkers to predict preeclampsia. *EBioMedicine.* 2022 Jan;75:103780.
 73. Marasciulo F, Orabona R, Fratelli N, Fichera A, Valcamonico A, Ferrari F, et al. Preeclampsia and late fetal growth restriction. *Minerva Obstet Gynecol.* 2021 Aug;73(4):435-441. doi: 10.23736/S2724-606X.21.04809-7.
 74. Nachshon S, Hadar E, Bardin R, Barbash-Hazan S, Borovich A, Braun M, et al. The association between chronic liver diseases and preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022 Jun 20;22(1):500. doi: 10.1186/s12884-022-04827-4.
 75. Okonkwo M, Nash CM. Duration of Postpartum Magnesium Sulphate for the Prevention of Eclampsia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2022 Apr 1;139(4):521-528. doi: 10.1097/AOG.0000000000004720.
 76. Owayolu A, Karaman E, Turgut A, Guler S, Bostancieri N. Maternal serum endothelial cell-specific molecule-1 level and its correlation with severity of early-onset preeclampsia. *J Obstet Gynaecol.* 2021 Aug;41(6):893-898. doi: 10.1080/01443615.2020.1819215.
 77. Overton E, Tobes D, Lee A. Preeclampsia diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2022 May;36(1):107-121. doi: 10.1016/j.bpa.2022.02.003.
 78. Opichka MA, Rappelt MW, Gutterman DD, Grobe JL, McIntosh JJ. Vascular Dysfunction in Preeclampsia. *Cells.* 2021 Nov 6;10(11):3055. doi: 10.3390/cells10113055.

79. Pereira MM, Torrado J, Sosa C, Zócalo Y, Bia D. Shedding Light on the Pathophysiology of Preeclampsia-Syndrome in the Era of Cardio-Obstetrics: Role of Inflammation and Endothelial Dysfunction. *Curr Hypertens Rev.* 2022;18(1):17-33. doi: 10.2174/1573402117666210218105951.
80. Palma Dos Reis CR, Serrano F, Fonseca MJ, Martins AT, Campos A, McMahon GM, Barros H. The fetal origins of disease: a prospective cohort study on the association of preeclampsia and childhood obesity. *J Dev Orig Health Dis.* 2022 Feb;13(1):68-74. doi: 10.1017/S2040174421000027.
81. Poornima IG, Indaram M, Ross JD, Agarwala A, Wild RA. Hyperlipidemia and risk for preclampsia. *J Clin Lipidol.* 2022 May-Jun;16(3):253-260. doi: 10.1016/j.jacl.2022.02.005.
82. Pétursdóttir Maack H, Sundström Poromaa I, Lindström L, Mulic-Lutvica A, Junus K, Wikström AK. Ultrasound estimated subcutaneous and visceral adipose tissue thicknesses and risk of pre-eclampsia. *Sci Rep.* 2021 Nov 23;11(1):22740. doi: 10.1038/s41598-021-02208-z.
83. Park F, Deeming S, Bennett N, Hyett J. Cost-effectiveness analysis of a model of first-trimester prediction and prevention of preterm pre-eclampsia compared with usual care. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Nov;58(5):688-697. doi: 10.1002/uog.22193.
84. Quintero-Ortíz MA, Grillo-Ardila CF, Amaya-Guio J. Expectant Versus Interventionist Care in the Management of Severe Preeclampsia Remote from Term: A Systematic Review. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2021 Aug;43(8):627-637. English. doi: 10.1055/s-0041-1733999.
85. Reis de Carvalho C, Bigotte Vieira M, Costa J, Vaz Carneiro A. Análise da Revisão Cochrane: O Papel dos Antiagregantes Plaquetários para Prevenir a Pré-Eclâmpsia e as Suas Complicações. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Dec 2;34(12):810-814. doi: 10.20344/amp.15995.
86. Retnakaran R, Shah BR. The adverse cardiovascular risk factor profile of women with pre-eclampsia develops over time in the years before pregnancy. *BJOG.* 2022 Aug;129(9):1512-1520. doi: 10.1111/1471-0528.17084.
87. Sinkey RG, Battarbee AN, Bello NA, Ives CW, Oparil S, Tita ATN. Prevention, Diagnosis, and Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy: a Comparison of International Guidelines. *Curr Hypertens Rep.* 2020 Aug 27;22(9):66. doi: 10.1007/s11906-020-01082-w.
88. Stern EM, Blace N. Ophthalmic Pathology Of Preeclampsia. 2022 Oct 24. In: *StatPearls.* 2022 Jan—. PMID: 35015414.

89. Smith DD, Costantine MM. The role of statins in the prevention of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S1171-S1181. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.040.
90. Sotiriadis A, Hernandez-Andrade E, Silva Costa F, Glanc P, Khalil, A. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. Traducere. 2018. 53(1). Pp. 7-22. doi: 10.1002/uog.20105
91. Smith DD, Costantine MM. Reply: Timing of pravastatin initiation for preeclampsia prevention. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Mar; 226(3):454. doi: 10.1016/j.ajog.2021.10.011.
92. Shinohara S, Sunami R, Kasai M, Yasuda G, Uchida Y. Predictive value of the sFlt-1/PlGF ratio for preeclampsia in twin pregnancies: a retrospective study. *Hypertens Pregnancy*. 2021 Nov;40(4):330-335. doi: 10.1080/10641955.2021.1987455 .BHAY
93. Sugai S, Suda K, Tamegai K, Haino K, Nakatsue T, Narita I, et al. Massive ascites due to lupus peritonitis in a patient with pre-eclampsia and systemic lupus erythematosus: a case report. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022 Mar 14;22(1):203. doi: 10.1186/s12884-022-04550-0.
94. Simsek F, Turunc E, Keskin-Arslan E, Erol H, Acar S, Atakul BK, Aydogmus S, Temiz T. Molecular mechanisms involved in pre-eclampsia through expressional regulation of endothelin-1. *Placenta*. 2022 Jun 24;124:55-61. doi: 10.1016/j.placenta.2022.05.012.
95. Sciatti E, Orabona R. A window of opportunity on cardiovascular prevention: pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Eur J Prev Cardiol*. 2022 Jan 11;28(16):e17-e18. doi: 10.1177/2047487320925646.
96. Suksai M, Geater A, Phumsiripaiboon P, Suntharasaj T. A new risk score model to predict preeclampsia using maternal factors and mean arterial pressure in early pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2022 Apr;42(3):437-442. doi: 10.1080/01443615.2021.1916804.
97. Schmidt LJ, Rieger O, Neznansky M, Hackelöer M, Dröge LA, Henrich W, et al. A machine-learning-based algorithm improves prediction of preeclampsia-associated adverse outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Jul;227(1):77.e1-77.e30. doi: 10.1016/j.ajog.2022.01.026.
98. Sakowicz A. The Targeting of Nuclear Factor Kappa B by Drugs Adopted for the Prevention and Treatment of Preeclampsia. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 7;23(5):2881. doi: 10.3390/ijms23052881.
99. Tanner MS, Davey MA, Mol BW, Rolnik DL. The evolution of the diagnostic criteria of preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S835-S843. doi: 10.1016/j.ajog.2021.11.1371.
100. Takahashi M, Makino S, Oguma K, Imai H, Takamizu A, Koizumi A, et al. Fetal growth restriction as the initial finding of preeclampsia is a clinical predictor of maternal and

- neonatal prognoses: a single-center retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Oct 6;21(1):678. doi: 10.1186/s12884-021-04152-2.
101. Tousty P, Czuba B, Borowski D, Fraszczyk-Tousty M, Dzidek S, Kwiatkowska E, et al. Effectiveness of Different Algorithms and Cut-off Value in Preeclampsia First Trimester Screening. *J Pregnancy*. 2022 Apr 8;2022:6414857. doi: 10.1155/2022/6414857.
 102. Teeuw HM, Amoakoh HB, Ellis CA, Lindsley K, Browne JL. Diagnostic accuracy of urine dipstick tests for proteinuria in pregnant women suspected of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Pregnancy Hypertens*. 2022 Mar;27:123-130. doi:10.1016/j.preghy.2021.12.015.
 103. Tanner MS, de Guingand D, Reddy M, Rowson S, Rolnik DL, Davey MA, et al. The effect of comorbidities on the sFLT-1:PlGF ratio in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2022 Aug;29:98-100. doi: 10.1016/j.preghy.2022.06.008.
 104. Van Heerden P, Cluver CA, Bergman K, Bergman L. Blood pressure as a risk factor for eclampsia and pulmonary oedema in pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2021 Dec;26:2-7. doi: 10.1016/j.preghy.2021.07.241.
 105. Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model for prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Aug;225(2):205-206. doi: 10.1016/j.ajog.2021.04.239.
 106. Wiles K, Damodaram M, Frise C. Severe hypertension in pregnancy. *Clin Med (Lond)*. 2021 Sep;21(5):e451-e456. doi:10.7861/clinmed.2021-0508.
 107. Wei SQ, Bilodeau JF, Julien P, Luo ZC, Abenhaim HA, Bi WG, Nuyt AM, Leduc L, Audibert F, Fraser WD. Maternal vitamin D, oxidative stress, and pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021 Sep;154(3):444-450. doi: 10.1002/ijgo.13559.
 108. Wang Q, Liu D, Liu G. Value of Ultrasonic Image Features in Diagnosis of Perinatal Outcomes of Severe Preeclampsia on account of Deep Learning Algorithm. *Comput Math Methods Med*. 2022 Jan 7;2022:4010339. doi: 10.1155/2022/4010339.
 109. Whelan AR, Lambert-Messerlian GM, Kloza EM, Palomaki GE. First-trimester screening for pre-eclampsia: estimated vs measured mean arterial pressure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022 May;59(5):692-693. doi: 10.1002/uog.24850.
 110. Wright D, Tan MY, O'Gorman N, Syngelaki A, Nicolaides KH. Serum PlGF compared with PAPP-A in first trimester screening for preterm pre-eclampsia: Adjusting for the effect of aspirin treatment. *BJOG*. 2022 Jul;129(8):1308-1317. doi: 10.1111/1471-0528.17096.
 111. Wairachpanich V, Phupong V. Second-trimester serum high mobility group box-1 and uterine artery Doppler to predict preeclampsia. *Sci Rep*. 2022 Apr 27;12(1):6886. doi:10.1038/s41598-022-10861-1.

112. Wong BJ. A (heat-)sensitive matter: Microvascular function and pre-eclampsia. *ExpPhysiol*. 2022 Feb;107(2):101-102. doi: 10.1113/EP090284.
113. Xiao J, Fan W, Zhu Q, Shi Z. Diagnosis of proteinuria using a random urine protein-creatinine ratio and its correlation with adverse outcomes in pregnancy with preeclampsia characterized by renal damage. *J Clin Hypertens*. 2022 May;24(5):652-659. doi: 10.1111/jch.14467.
114. Yang Y. Recent research on the effect of preeclampsia on maternal-infant intestinal flora interactions. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2022 Jan 15;24(1):102- doi:10.7499/j.issn.1008-8830.2110034.
115. Yong W, Zhao Y, Jiang X, Li P. Sodium butyrate alleviates pre-eclampsia in pregnant rats by improving the gut microbiota and short-chain fatty acid metabolites production. *J Appl Microbiol*. 2022 Feb;132(2):1370-1383. doi: 10.1111/jam.15279.
116. Yagel S. Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2022 Jul 21;387(3):286. doi:10.1056/NEJMc2207559.
117. Zhang J. Risk of preeclampsia in artificial cycles of frozen embryo transfer in vitro fertilization pregnancies: a response. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Oct;225(4):467-468. doi: 10.1016/j.ajog.2021.06.064.
118. Агалакова Н.И., Резник В.А., Колодкин Н.И., Тапильская Н.И., & Багров А.Я. (2020). ПРЕЭКЛАМПСИЯ, ФИБРОЗ МАРИНОБУФАГЕНИН. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*, 106(11), 1340–1349. <https://doi.org/10.31857/S0869813920110023>
119. Сюндюкова Е.Г., Чулков В.С., Рябикина М.Г. Преэклампсия: современное состояние проблемы. *Акушерство и Перинатология* 2021; 20(1): 11–16. DOI:10.31550/1727-2378-2021-20-1-11-16.
120. Шифман Е.М., Роненсон А.М. Подтипы преэклампсии. Понимание и определение клинической пользы. *Вестник акушерской анестезиологии* 2021 №8(46). 4-21.

ANEXELE 1-80

Anexa 1. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după mediul de trai în loturi

Chi-Square Tests (Mediul de trai)					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,211 ^a	1	,646		
Continuity Correction ^b	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,212	1	,645		
Fisher's Exact Test				1,000	,500
Linear-by-Linear Association	,209	1	,648		
N of Valid Cases	96				

Anexa 2. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după starea civilă în loturi

Chi-Square Tests (Starea civilă)					
	Value	Df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,011 ^a	1	,315		
Continuity Correction	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	1,397	1	,237		
Fisher's Exact Test				1,000	,500
Linear-by-Linear Association	1,000	1	,317		
N of Valid Cases	96				

Anexa 3. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după studii în loturile cercetării

Chi-Square Tests (Studii)					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4,848 ^a	1	,028		
Continuity Correction ^b	3,927	1	,048		
Likelihood Ratio	4,919	1	,027		
Fisher's Exact Test				,047	,023
Linear-by-Linear Association	4,798	1	,028		
N of Valid Cases	96				

Anexa 4. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după activitate în loturile cercetării

Chi-Square Tests (Activitatea)					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,274 ^a	1	,601		
Continuity Correction ^b	,068	1	,794		
Likelihood Ratio	,274	1	,601		
Fisher's Exact Test				,794	,397
Linear-by-Linear Association	,271	1	,603		
N of Valid Cases	96				

Anexa 5. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după condiții de trai în loturile cercetării

Chi-Square Tests (condiții de trai)					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,000 ^a	1	1,000		
Continuity Correction ^b	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,000	1	1,000		
Fisher's Exact Test				1,000	,692
Linear-by-Linear Association	,000	1	1,000		
N of Valid Cases	96				

Anexa 6. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după consumul de tutun în loturile cercetării

Chi-Square Tests (Fumat)					
	Value	Df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,000 ^a	1	1,000		
Continuity Correction	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,000	1	1,000		
Fisher's Exact Test				1,000	,753
Linear-by-Linear Association	,000	1	1,000		
N of Valid Cases	96				

Anexa 7. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după consumul de alcool în loturile cercetării

Chi-Square Tests (alcool is constant !)	
	Value
Pearson Chi-Square	.
N of Valid Cases	96

Anexa 8. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după regularitatea ciclului menstrual în loturile cercetării

Chi-Square Tests (ciclul menstrual)					
	Value	Df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,787 ^a	1	,181		
Continuity Correction	1,144	1	,285		
Likelihood Ratio	1,809	1	,179		
Fisher's Exact Test				,285	,142
Linear-by-Linear Association	1,768	1	,184		
N of Valid Cases	96				

Anexa 9. Testul Mann-Whitney U pentru distribuția după vârstă în loturile cercetării

Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary	
Total N	96
Mann-Whitney U	1150,000
Wilcoxon W	2326,000
Test Statistic	1150,000
Standard Error	136,183
Standardized Test Statistic	-,015
Asymptotic Sig.(2-sided test)	,988

Anexa 10. Testul Mann-Whitney U pentru distribuția după IMC în loturile cercetării

Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary	
Total N	96
Mann-Whitney U	1738,500
Wilcoxon W	2914,500
Test Statistic	1738,500
Standard Error	136,380
Standardized Test Statistic	4,300
Asymptotic Sig.(2-sided test)	,000

Anexa 11. Testul Mann-Whitney U pentru distribuția după vârsta menarhei în loturi

Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary	
Total N	96
Mann-Whitney U	1227,500
Wilcoxon W	2403,500
Test Statistic	1227,500
Standard Error	131,186
Standardized Test Statistic	,576
Asymptotic Sig.(2-sided test)	,565

Anexa 12. Testul Pearson Chi-Square pentru metode de contracepție în loturi

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	2,400 ^a	2	,301
Likelihood Ratio	3,175	2	,204
Linear-by-Linear Association	,248	1	,618
N of Valid Cases	96		

Anexa 13. Testul Pearson Chi-Square pentru frecvența avorturilor spontane în loturi

Chi-Square Tests (avort spontan)					
	Value	Df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	5,234 ^a	1	,012		
Continuity Correction	4,141	1	,023		
Fisher's Exact Test				,012	,003
N of Valid Cases	96				

Anexa 14. Testul Pearson Chi-Square după frecvența avorturilor medicale în loturi

Chi-Square Tests (avort medical)					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,381 ^a	1	,537		
Continuity Correction	,095	1	,758		
Likelihood Ratio	,383	1	,536		
Fisher's Exact Test				,759	,379
Linear-by-Linear Association	,377	1	,539		
N of Valid Cases	96				

Anexa 15. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după frecvența sarcinilor stagnante în loturile cercetării

Chi-Square Tests (Sarcina stagnată)					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,711 ^a	1	,399		
Continuity Correction	,178	1	,673		
Likelihood Ratio	,724	1	,395		
Fisher's Exact Test				,677	,339
Linear-by-Linear Association	,704	1	,402		
N of Valid Cases	96				

Anexa 16. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după frecvența nașterilor premature în loturile cercetării

Chi-Square Tests (nașteri premature)					
	Value	Df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,043a	1	,153		
Continuity Correction	,511	1	,475		
Likelihood Ratio	2,815	1	,093		
Fisher's Exact Test				,495	,247
Linear-by-Linear Association	2,021	1	,155		
N of Valid Cases	96				

Anexa 17. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după frecvența deceselor antenatale în loturile cercetării

Chi-Square Tests (decese antenatale)					
	Value	Df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,043 ^a	1	,153		
Continuity Correction	,511	1	,475		
Likelihood Ratio	2,815	1	,093		
Fisher's Exact Test				,495	,247
Linear-by-Linear Association	2,021	1	,155		
N of Valid Cases	96				

Anexa 18. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după frecvența sarcinii multiple în loturile cercetării

Chi-Square Tests (sarcina multiplă este constant)	
	Value
Pearson Chi-Square	. ^a
N of Valid Cases	96

Anexa 19. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după frecvența operației cezariene în loturile cercetării

Chi-Square Tests (cezariana)					
	Value	Df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,344 ^a	1	,557		
Continuity Correction	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,351	1	,554		
Fisher's Exact Test				1,000	,500
Linear-by-Linear Association	,341	1	,560		
N of Valid Cases	96				

Anexa 20. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după frecvența morții intranatale în loturile cercetării

Chi-Square Tests (moartea intranatală)					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,011 ^a	1	,315		
Continuity Correction	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	1,397	1	,237		
Fisher's Exact Test				1,000	,500
Linear-by-Linear Association	1,000	1	,317		
N of Valid Cases	96				

Anexa 21. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după frecvența RCF în anamneză în loturile cercetării

Chi-Square Tests (RCF în anamneză este constantă)	
	Value
Pearson Chi-Square	,000
N of Valid Cases	96

Anexa 22. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după frecvența HTA gestațională în anamneză în loturile cercetării

Chi-Square Tests (HTA gestațională)					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,011 ^a	1	,315		
Continuity Correction	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	1,397	1	,237		
Fisher's Exact Test				1,000	,500
Linear-by-Linear Association	1,000	1	,317		
N of Valid Cases	96				

Anexa 23. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după frecvența eclampsiei/preeclampsiei în anamneză în loturile cercetării

Chi-Square Tests (eclampsie, preeclampsie)					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,011 ^a	1	,315		
Continuity Correction	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	1,397	1	,237		
Fisher's Exact Test				1,000	,500
Linear-by-Linear Association	1,000	1	,317		
N of Valid Cases	96				

Anexa 24. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după frecvența altor complicații în anamneză în loturile cercetării

Chi-Square Tests (alte complicații)					
	Value	Df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	3,097 ^a	1	,078		
Continuity Correction	1,376	1	,241		
Likelihood Ratio	4,256	1	,039		
Fisher's Exact Test				,242	,121
Linear-by-Linear Association	3,065	1	,080		
N of Valid Cases	96				

Anexa 25. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după frecvența hemoragiilor postpartum în anamneză în loturile cercetării

Chi-Square Tests (hemoragii postpartum)					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,011 ^a	1	,315		
Continuity Correction ^b	,000	1	1,000		
Fisher's Exact Test				1,000	,500
Linear-by-Linear Association	1,000	1	,317		
N of Valid Cases	96				

Anexa 26. Testul Pearson Chi-Square - afecțiunile sistemului nervos în antecedente

Chi-Square Tests (Afecțiuni ale sistemului nervos în antecedente)					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,011 ^a	1	,315		
Continuity Correction	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	1,397	1	,237		
Fisher's Exact Test				1,000	,500
Linear-by-Linear Association	1,000	1	,317		
N of Valid Cases	96				

Anexa 27. Testul Pearson Chi-Square - afecțiunile sistemului respirator în antecedente

Chi-Square Tests (Afecțiuni ale sistemului respirator în antecedente)					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,211 ^a	1	,646		
Continuity Correction	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,212	1	,645		
Fisher's Exact Test				1,000	,500
Linear-by-Linear Association	,209	1	,648		
N of Valid Cases	96				

Anexa 28. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după frecvența afecțiunilor sistemului digestiv în antecedente în loturile cercetării

Chi-Square Tests (Afecțiuni ale sistemului digestiv în antecedente)					
	Value	Df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,000 ^a	1	1,000		
Continuity Correction	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,000	1	1,000		
Fisher's Exact Test				1,000	,753
Linear-by-Linear Association	,000	1	1,000		
N of Valid Cases	96				

Anexa 29. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după frecvența afecțiunilor hepatice în antecedente în loturile cercetării

Chi-Square Tests (Afecțiuni hepatice în antecedente)					
	Value	Df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,043 ^a	1	,307		
Continuity Correction	,261	1	,610		
Likelihood Ratio	1,090	1	,296		
Fisher's Exact Test				,617	,308
Linear-by-Linear Association	1,033	1	,310		
N of Valid Cases	96				

Anexa 30. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după frecvența afecțiunilor sistemului cardiovascular în antecedente în loturile cercetării

Chi-Square Tests (Afecțiuni ale sistemului cardiovascular în antecedente)					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	12,042 ^a	1	,001		
Continuity Correction	10,118	1	,001		
Likelihood Ratio	13,966	1	,000		
Fisher's Exact Test				,001	,000
Linear-by-Linear Association	11,916	1	,001		
N of Valid Cases	96				

Anexa 31. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după frecvența afecțiunilor sistemului renal în antecedente în loturile cercetării

Chi-Square Tests (Afecțiuni ale sistemului renal)					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,334 ^a	1	,563		
Continuity Correction	,084	1	,772		
Likelihood Ratio	,335	1	,562		
Fisher's Exact Test				,773	,387
Linear-by-Linear Association	,331	1	,565		
N of Valid Cases	96				

Anexa 32. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după frecvența afecțiunilor endocrine în antecedente în loturile cercetării

Chi-Square Tests (Afecțiuni endocrine în antecedente)					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,524 ^a	1	,217		
Continuity Correction	,857	1	,355		
Likelihood Ratio	1,550	1	,213		
Fisher's Exact Test				,355	,178
Linear-by-Linear Association	1,508	1	,219		
N of Valid Cases	96				

Anexa 33. Testul Pearson Chi-Square - frecvența afecțiunilor oculare în antecedente

Chi-Square Tests (Patologie oculară în antecedente)					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,344 ^a	1	,557		
Continuity Correction	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,351	1	,554		
Fisher's Exact Test				1,000	,500
Linear-by-Linear Association	,341	1	,560		
N of Valid Cases	96				

Anexa 34. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după frecvența reacțiilor alergice în antecedente în loturile cercetării

Chi-Square Tests (Reacții alergice în antecedente)					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,786 ^a	1	,181		
Continuity Correction	1,005	1	,316		
Likelihood Ratio	1,832	1	,176		
Fisher's Exact Test				,317	,158
Linear-by-Linear Association	1,767	1	,184		
N of Valid Cases	96				

Anexa 35. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după frecvența trombofiliilor dobândite în antecedente în loturile cercetării

Chi-Square Tests (Trombofilii dobândite)					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,043 ^a	1	,153		
Continuity Correction	,511	1	,475		
Likelihood Ratio	2,815	1	,093		
Fisher's Exact Test				,495	,247
Linear-by-Linear Association	2,021	1	,155		
N of Valid Cases	96				

Anexa 36. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după frecvența bolii varicoase în antecedente în loturile cercetării

Chi-Square Tests (Boala varicoasă)					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	3,010 ^a	1	,083		
Continuity Correction	2,091	1	,148		
Likelihood Ratio	3,096	1	,078		
Fisher's Exact Test				,146	,073
Linear-by-Linear Association	2,979	1	,084		
N of Valid Cases	96				

Anexa 37. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după paritate în loturile cercetării

Chi-Square Tests (Paritatea)			
	Value	Df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	2,724 ^a	2	,256
Likelihood Ratio	2,742	2	,254
Linear-by-Linear Association	,819	1	,366
N of Valid Cases	96		

Anexa 38. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după adaos ponderal patologic în loturile cercetării

Chi-Square Tests (Adaos ponderal patologic)					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	6,235 ^a	1	,013		
Continuity Correction ^b	5,153	1	,023		
Likelihood Ratio	6,376	1	,012		
Fisher's Exact Test				,022	,011
Linear-by-Linear Association	6,170	1	,013		
N of Valid Cases	96				

Anexa 39. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după modul conceperii în loturile cercetării

Chi-Square Tests (Modul conceperii)			
	Value	Df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	1,011 ^a	2	,603
Likelihood Ratio	1,397	2	,497
Linear-by-Linear Association	,113	1	,736
N of Valid Cases	96		

Anexa 40. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după prezența HTA până la momentul internării în loturile cercetării

Chi-Square Tests (Prezenta HTA până la momentul internării)					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	19,200 ^a	1	,000		
Continuity Correction ^b	16,875	1	,000		
Likelihood Ratio	25,402	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
Linear-by-Linear Association	19,000	1	,000		
N of Valid Cases	96				

Anexa 41. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după RDIU pe parcursul sarcinii prezente în loturile cercetării

Chi-Square Tests (RDIU pe parcursul sarcinii prezente)					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	8,727 ^a	1	,003		
Continuity Correction ^b	6,682	1	,010		
Likelihood Ratio	11,819	1	,001		
Fisher's Exact Test				,006	,003
Linear-by-Linear Association	8,636	1	,003		
N of Valid Cases	96				

Anexa 42. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după Iminența de naștere prematură în loturile cercetării

Chi-Square Tests (Iminența de naștere prematură)					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,224 ^a	1	,136		
Continuity Correction ^b	1,424	1	,233		
Likelihood Ratio	2,275	1	,131		
Fisher's Exact Test				,232	,116
Linear-by-Linear Association	2,201	1	,138		
N of Valid Cases	96				

Anexa 43. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după prezența cefaleei în loturile cercetării

Chi-Square Tests (Cefaleea)					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	84,706 ^a	1	,000		
Continuity Correction ^b	80,983	1	,000		
Likelihood Ratio	110,265	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
Linear-by-Linear Association	83,824	1	,000		
N of Valid Cases	96				

Anexa 44. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după prezența durerilor epigastrice în loturile cercetării

Chi-Square Tests (Dureri epigastrale)					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	22,154 ^a	1	,000		
Continuity Correction ^b	19,761	1	,000		
Likelihood Ratio	29,145	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
Linear-by-Linear Association	21,923	1	,000		
N of Valid Cases	96				

Anexa 45. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după prezența greței și vomei

Chi-Square Tests (Greață, Vomă)					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	6,400 ^a	1	,011		
Continuity Correction ^b	4,444	1	,035		
Likelihood Ratio	8,718	1	,003		
Fisher's Exact Test				,026	,013
Linear-by-Linear Association	6,333	1	,012		
N of Valid Cases	96				

Anexa 46. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după prezența dereglărilor vizuale în loturile cercetării

Chi-Square Tests (Dereglări vizuale)					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	11,163 ^a	1	,001		
Continuity Correction ^b	9,042	1	,003		
Likelihood Ratio	15,028	1	,000		
Fisher's Exact Test				,001	,001
Linear-by-Linear Association	11,047	1	,001		
N of Valid Cases	96				

Anexa 47. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după prezența edemelor patologice în loturile cercetării

Chi-Square Tests (Edeme patologice)					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	73,500 ^a	1	,000		
Continuity Correction ^b	70,042	1	,000		
Likelihood Ratio	88,196	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
Linear-by-Linear Association	72,734	1	,000		
N of Valid Cases	96				

Anexa 48. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după tipul internării în loturi

Chi-Square Tests (Tipul internării - constanta)					
	Value	Df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	96,000 ^a	1	,000		
Continuity Correction ^b	92,042	1	,000		
Likelihood Ratio	133,084	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
Linear-by-Linear Association	95,000	1	,000		
N of Valid Cases	96				

Anexa 49. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după tipul nașterii

Chi-Square Tests (Tipul nașterii)					
	Value	Df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	70,072 ^a	1	,000		
Continuity Correction ^b	66,696	1	,000		
Likelihood Ratio	83,062	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
Linear-by-Linear Association	69,342	1	,000		
N of Valid Cases	96				

**Anexa 50. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după prezența afecțiunilor
ficatului în cadrul spitalizării actuale în loturile cercetării**

Chi-Square Tests (Afecțiuni ale ficatului în cadrul spitalizării actuale)					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,043 ^a	1	,153		
Continuity Correction ^b	,511	1	,475		
Likelihood Ratio	2,815	1	,093		
Fisher's Exact Test				,495	,247
Linear-by-Linear Association	2,021	1	,155		
N of Valid Cases	96				

**Anexa 51. Testul Mann-Whitney U pentru distribuția după nivelul TA sistolice măsurate
în loturile cercetării**

Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary	
Total N	96
Mann-Whitney U	2304,000
Wilcoxon W	3480,000
Test Statistic	2304,000
Standard Error	134,813
Standardized Test Statistic	8,545
Asymptotic Sig.(2-sided test)	,000

**Anexa 52. Testul Mann-Whitney U pentru distribuția după nivelul TA diastolice măsurate
în loturile cercetării**

Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary	
Total N	96
Mann-Whitney U	2304,000
Wilcoxon W	3480,000
Test Statistic	2304,000
Standard Error	132,137
Standardized Test Statistic	8,718
Asymptotic Sig.(2-sided test)	,000

**Anexa 53. Testul Mann-Whitney U pentru distribuția după valorile hemoglobinei
măsurate în loturile cercetării**

Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary	
Total N	96
Mann-Whitney U	884,000
Wilcoxon W	2060,000
Test Statistic	884,000
Standard Error	136,348
Standardized Test Statistic	-1,966
Asymptotic Sig.(2-sided test)	,049

Anexa 54. Testul Mann-Whitney U pentru distribuția după numărul trombocitelor măsurate în loturile cercetării

Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary	
Total N	96
Mann-Whitney U	368,000
Wilcoxon W	1544,000
Test Statistic	368,000
Standard Error	136,419
Standardized Test Statistic	-5,747
Asymptotic Sig.(2-sided test)	,000

Anexa 55. Testul Mann-Whitney U pentru distribuția după timpul de protrombină măsurat în loturile cercetării

Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary	
Total N	96
Mann-Whitney U	1101,000
Wilcoxon W	2277,000
Test Statistic	1101,000
Standard Error	136,098
Standardized Test Statistic	-,375
Asymptotic Sig.(2-sided test)	,708

Anexa 56. Testul Mann-Whitney U pentru distribuția după concentrația fibrinogenului măsurat în loturile cercetării

Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary	
Total N	96
Mann-Whitney U	1324,500
Wilcoxon W	2500,500
Test Statistic	1324,500
Standard Error	135,601
Standardized Test Statistic	1,272
Asymptotic Sig.(2-sided test)	,203

Anexa 57. Testul Mann-Whitney U pentru distribuția după concentrația proteinelor în urină măsurată în loturile cercetării

Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary	
Total N	96
Mann-Whitney U	2304,000
Wilcoxon W	3480,000
Test Statistic	2304,000
Standard Error	127,386
Standardized Test Statistic	9,043
Asymptotic Sig.(2-sided test)	,000

Anexa 58. Testul Mann-Whitney U pentru distribuția după nivelul ALAT măsurat în loturile cercetării

Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary	
Total N	75
Mann-Whitney U	534,000
Wilcoxon W	1710,000
Test Statistic	534,000
Standard Error	90,530
Standardized Test Statistic	-1,259
Asymptotic Sig.(2-sided test)	,208

Anexa 59. Testul Mann-Whitney U pentru distribuția după nivelul ASAT măsurat în loturile cercetării

Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary	
Total N	75
Mann-Whitney U	626,500
Wilcoxon W	1802,500
Test Statistic	626,500
Standard Error	90,538
Standardized Test Statistic	-,237
Asymptotic Sig.(2-sided test)	,812

Anexa 60. Testul Mann-Whitney U pentru distribuția după nivelul bilirubinei totale măsurate în loturile cercetării

Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary	
Total N	70
Mann-Whitney U	650,000
Wilcoxon W	1826,000
Test Statistic	650,000
Standard Error	78,307
Standardized Test Statistic	1,558
Asymptotic Sig.(2-sided test)	,119

Anexa 61. Testul Mann-Whitney U pentru distribuția după nivelul fosfatazei alcaline măsurate în loturile cercetării

Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary	
Total N	20
Mann-Whitney U	7,000
Wilcoxon W	197,000
Test Statistic	7,000
Standard Error	5,762
Standardized Test Statistic	-,434
Asymptotic Sig.(2-sided test)	,664
Exact Sig.(2-sided test)	,800

Anexa 62. Testul Mann-Whitney U pentru distribuția după nivelul LDH măsurat în loturile cercetării

Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary	
Total N	43
Mann-Whitney U	216,000
Wilcoxon W	919,000
Test Statistic	216,000
Standard Error	28,474
Standardized Test Statistic	3,688
Asymptotic Sig.(2-sided test)	,000
Exact Sig.(2-sided test)	,000

Anexa 63. Testul Mann-Whitney U pentru distribuția după nivelul GGTP măsurate în loturile cercetării

Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary	
Total N	39
Mann-Whitney U	118,500
Wilcoxon W	614,500
Test Statistic	118,500
Standard Error	28,622
Standardized Test Statistic	-,192
Asymptotic Sig.(2-sided test)	,848
Exact Sig.(2-sided test)	,851

Anexa 64. Testul Mann-Whitney U pentru distribuția după nivelul HIF-1A în loturile cercetării

Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary	
Total N	89
Mann-Whitney U	1842,000
Wilcoxon W	3018,000
Test Statistic	1842,000
Standard Error	121,480
Standardized Test Statistic	7,063
Asymptotic Sig.(2-sided test)	,000

Anexa 65. Testul Mann-Whitney U pentru distribuția după nivelul IL-6 masurate în loturile cercetării

Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary	
Total N	89
Mann-Whitney U	1968,000
Wilcoxon W	3144,000
Test Statistic	1968,000
Standard Error	121,477
Standardized Test Statistic	8,100
Asymptotic Sig.(2-sided test)	,000

Anexa 66. Testul Mann-Whitney U pentru distribuția după datele velocimetriei Doppler pe artera uterină dreaptă PI în loturile cercetării

Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary	
Total N	95
Mann-Whitney U	2034,000
Wilcoxon W	3162,000
Test Statistic	2034,000
Standard Error	134,270
Standardized Test Statistic	6,748
Asymptotic Sig.(2-sided test)	,000

Anexa 67. Testul Mann-Whitney U pentru distribuția după velocimetria Doppler pe artera uterină dreaptă RI în loturile cercetării

Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary	
Total N	95
Mann-Whitney U	2059,000
Wilcoxon W	3187,000
Test Statistic	2059,000
Standard Error	134,166
Standardized Test Statistic	6,939
Asymptotic Sig.(2-sided test)	,000

Anexa 68. Testul Mann-Whitney U pentru distribuția după velocimetria Doppler pe artera uterină stângă PI în loturile cercetării

Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary	
Total N	95
Mann-Whitney U	2025,500
Wilcoxon W	3153,500
Test Statistic	2025,500
Standard Error	134,268
Standardized Test Statistic	6,684
Asymptotic Sig.(2-sided test)	,000

Anexa 69. Testul Mann-Whitney U pentru distribuția după velocimetria Doppler pe artera uterină stângă RI în loturile cercetării

Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary	
Total N	95
Mann-Whitney U	1978,000
Wilcoxon W	3106,000
Test Statistic	1978,000
Standard Error	134,141
Standardized Test Statistic	6,337
Asymptotic Sig.(2-sided test)	,000

Anexa 70. Testul Mann-Whitney U pentru distribuția după velocimetria Doppler pe artera uterină stângă S/D în loturile cercetării

Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary	
Total N	95
Mann-Whitney U	2080,000
Wilcoxon W	3208,000
Test Statistic	2080,000
Standard Error	134,089
Standardized Test Statistic	7,100
Asymptotic Sig.(2-sided test)	,000

Anexa 71. Testul Mann-Whitney U pentru distribuția după velocimetria Doppler pe artera ombilicală PI în loturile cercetării

Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary	
Total N	95
Mann-Whitney U	1262,000
Wilcoxon W	2390,000
Test Statistic	1262,000
Standard Error	134,183
Standardized Test Statistic	,999
Asymptotic Sig.(2-sided test)	,318

Anexa 72. Testul Mann-Whitney U pentru distribuția după velocimetria Doppler pe artera ombilicală RI în loturile cercetării

Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary	
Total N	95
Mann-Whitney U	1057,500
Wilcoxon W	2185,500
Test Statistic	1057,500
Standard Error	134,163
Standardized Test Statistic	-,525
Asymptotic Sig.(2-sided test)	,599

Anexa 73. Testul Mann-Whitney U pentru distribuția după velocimetria Doppler pe artera ombilicală S/D în loturile cercetării

Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary	
Total N	95
Mann-Whitney U	1373,500
Wilcoxon W	2501,500
Test Statistic	1373,500
Standard Error	134,019
Standardized Test Statistic	1,832
Asymptotic Sig.(2-sided test)	,067

Anexa 74. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după sexul nou-născutului în loturile cercetării

Chi-Square Tests (Sex, nou-nascut)					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,174 ^a	1	,676		
Continuity Correction ^b	,044	1	,835		
Likelihood Ratio	,174	1	,676		
Fisher's Exact Test				,835	,417
Linear-by-Linear Association	,172	1	,678		
N of Valid Cases	96				

Anexa 75. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după RCF în loturile cercetării

Chi-Square Tests (RCF)					
	Value	Df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	8,727 ^a	1	,003		
Continuity Correction ^b	6,682	1	,010		
Likelihood Ratio	11,819	1	,001		
Fisher's Exact Test				,006	,003
Linear-by-Linear Association	8,636	1	,003		
N of Valid Cases	96				

Anexa 76. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția după frecvența deceselor antenatale în loturile cercetării

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,011 ^a	1	,315		
Continuity Correction ^b	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	1,397	1	,237		
Fisher's Exact Test				1,000	,500
Linear-by-Linear Associat.	1,000	1	,317		
N of Valid Cases	96				

Anexa 77. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția morbidității prezente

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asym. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4,174	1	,041		
Continuity Correction	2,348	1	,125		
Likelihood Ratio	5,719	1	,017		
Fisher's Exact Test				,117	,059
Linear-by-Linear Association	4,130	1	,042		
N of Valid Cases	96				

Anexa 78. Testul Pearson Chi-Square pentru distribuția evoluției postnatale în loturile cercetării

Chi-Square Tests			
	Value	Df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	19,200 ^a	2	,000
Likelihood Ratio	25,402	2	,000
Linear-by-Linear Association	13,896	1	,000
N of Valid Cases	96		

Anexa 79. Testul Mann-Whitney U pentru distribuția scorului Apgar în primul minut în loturile cercetării

Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary	
Total N	96
Mann-Whitney U	717,000
Wilcoxon W	1893,000
Test Statistic	717,000
Standard Error	126,571
Standardized Test Statistic	-3,437
Asymptotic Sig.(2-sided test)	,001

Anexa 80. Testul Mann-Whitney U pentru distribuția scorului Apgar în minutul 5 în loturile cercetării

Independent-Samples Mann-Whitney U Test Summary	
Total N	96
Mann-Whitney U	633,000
Wilcoxon W	1809,000
Test Statistic	633,000
Standard Error	124,902
Standardized Test Statistic	-4,155
Asymptotic Sig.(2-sided test)	,000

Anexa 81. Analiza corelațiilor dintre HIF, IL și indicatorii de velocimetrie

		HIF-1A	IL-6	a. uterină dreaptă PI	a. uterină dreaptă RI	a. uterină dreaptă S/D	a. uterină stângă PI	a. uterină stângă RI	a. uterină stângă S/D	a. ombilic. PI	a. ombilic. RI	a. ombilic. S/D
HIF-1A	Correlation Coefficient	1.000	.664**	.537**	.502**	.594*	.529**	.456**	.608**	0.047	-.0101	0.166
	Sig. (2-tailed)		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.665	0.351	0.123
	Lower	1.000	0.518	0.363	0.323	0.461	0.368	0.267	0.464	0.203	0.320	0.060
	Upper	1.000	0.763	0.669	0.633	0.697	0.653	0.611	0.727	0.262	0.110	0.360
IL-6	Correlation Coefficient	.664**	1.000	.589**	.628**	.692*	.589**	.568**	.682**	0.146	0.021	.257*
	Sig. (2-tailed)	0.000		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.176	0.843	0.016
	Lower	.518	1.000	.418	.470	.569	.425	.402	.573	-.075	-.201	.044
	Upper	.763	1.000	.719	.738	.777	.713	.701	.769	.348	.241	.452
a. uterină dreaptă PI	Correlation Coefficient	.537**	.589**	1.000	.842**	.816*	.926**	.838**	.759**	.491**	.312**	.476**
	Sig. (2-tailed)	0.000	0.000		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.003	0.000
	Lower	0.363	0.418	1.000	0.772	0.741	0.881	0.749	0.637	0.322	0.087	0.285
	Upper	0.669	0.719	1.000	0.888	0.870	0.957	0.891	0.844	0.628	0.485	0.635
a. uterină dreaptă RI	Correlation Coefficient	.502**	.628**	.842**	1.000	.827*	.819**	.878**	.763**	.404**	.296**	.465**
	Sig. (2-tailed)	0.000	0.000	0.000		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.005	0.000
	Lower	0.323	0.470	0.772	1.000	0.753	0.741	0.804	0.637	0.216	0.073	0.264
	Upper	0.633	0.738	0.888	1.000	0.875	0.872	0.915	0.847	0.565	0.488	0.636
a. uterină dreaptă S/D	Correlation Coefficient	.594**	.692**	.816**	.827**	1.000	.804**	.809**	.920**	.427**	.344**	.590**
	Sig. (2-tailed)	0.000	0.000	0.000	0.000		0.000	0.000	0.000	0.000	0.001	0.000
	Lower	0.461	0.569	0.741	0.753	1.000	0.698	0.716	0.850	0.220	0.130	0.417
	Upper	0.697	0.777	0.870	0.875	1.000	0.873	0.872	0.960	0.593	0.539	0.717

a. uterină stângă PI	Correlation Coefficient	.529**	.589**	.926**	.819**	.804*	1.000	.853**	.812**	.517**	.343**	.525**
	Sig. (2-tailed)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000		0.000	0.000	0.000	0.001	0.000
	Lower	0.368	0.425	0.881	0.741	0.698	1.000	0.762	0.709	0.331	0.131	0.339
	Upper	0.653	0.713	0.957	0.872	0.873	1.000	0.904	0.879	0.663	0.511	0.672
a. uterină stângă RI	Correlation Coefficient	.456**	.568**	.838**	.878**	.809*	.853**	1.000	.773**	.492**	.396**	.508**
	Sig. (2-tailed)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000		0.000	0.000	0.000	0.000
	Lower	0.267	0.402	0.749	0.804	0.716	0.762	1.000	0.653	0.302	0.213	0.324
	Upper	0.611	0.701	0.891	0.915	0.872	0.904	1.000	0.857	0.648	0.561	0.654
a. uterină stângă S/D	Correlation Coefficient	.608**	.682**	.759**	.763**	.920*	.812**	.773**	1.000	.406**	.320**	.592**
	Sig. (2-tailed)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000		0.000	0.002	0.000
	Lower	0.464	0.573	0.637	0.637	0.850	0.709	0.653	1.000	0.192	0.106	0.423
	Upper	0.727	0.769	0.844	0.847	0.960	0.879	0.857	1.000	0.575	0.496	0.724
a. ombilicală PI	Correlation Coefficient	0.047	0.146	.491**	.404**	.427*	.517**	.492**	.406**	1.000	.721**	.672**
	Sig. (2-tailed)	0.665	0.176	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000		0.000	0.000
	Lower	-0.203	-0.075	0.322	0.216	0.220	0.331	0.302	0.192	1.000	0.598	0.501
	Upper	0.262	0.348	0.628	0.565	0.593	0.663	0.648	0.575	1.000	0.808	0.801
a. ombilicală RI	Correlation Coefficient	-0.101	0.021	.312**	.296**	.344*	.343**	.396**	.320**	.721**	1.000	.609**
	Sig. (2-tailed)	0.351	0.843	0.000	0.000	0.000	0.001	0.000	0.002	0.000		0.000
	Lower	-0.320	-0.201	0.087	0.073	0.130	0.131	0.213	0.106	0.598	1.000	0.432
	Upper	0.110	0.241	0.485	0.488	0.539	0.511	0.561	0.496	0.808	1.000	0.729
a. ombilicală S/D	Correlation Coefficient	0.166	.257*	.476**	.465**	.590*	.525**	.508**	.592**	.672**	.609**	1.000
	Sig. (2-tailed)	0.123	0.016	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	
	Lower	-0.060	0.044	0.285	0.264	0.417	0.339	0.324	0.423	0.501	0.432	1.000
	Upper	0.360	0.452	0.635	0.636	0.717	0.672	0.654	0.724	0.801	0.729	1.000

ANEXELE 82-87

Tabelul 82. Coeficienții după bootstrapping ai predictorilor din ecuația regresiei logistice din modelul 1

		B	Bootstrap ^a				
			Bias	Std. Error	Sig. (2-tailed)	95% Confidence Interval	
						Lower	Upper
Step 1	IMC	,383	,038	,133	,002	,200	,723
	Studii	-,983	-,101	,709	,111	-2,551	,186
	Afecțiuni ale sistemului cardiovascular în antecedente	2,565	6,422	9,026	,005	1,043	21,686
	Constant	-9,018	-,868	3,193	,003	-17,119	-4,480
a. Unless otherwise noted, bootstrap results are based on 1000 bootstrap samples							

Anexa 83. Coeficienții predictorilor din ecuația regresiei logistice din modelul 1

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	IMC	,383	,101	14,462	1	,000	1,466	1,204	1,786
	Studii	-,983	,563	3,048	1	,081	,374	,124	1,128
	Afecțiuni ale sistemului cardiovascular în antecedente	2,565	1,097	5,464	1	,019	12,998	1,513	111,654
	Constant	-9,018	2,455	13,491	1	,000	,000		
a. Variable(s) entered on step 1: IMC, Studii, Afecțiuni ale sistemului cardiovascular in antec.									

Anexa 84. Coeficienții predictorilor din ecuația regresiei logistice din modelul 2

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	HIF-1A	,013	,002	26,913	1	,000	1,013	1,008	1,018
	Constant	-4,502	,893	25,431	1	,000	,011		
a. Variable(s) entered on step 1: HIF-1A.									

Anexa 85. Coeficienții predictorilor din ecuația regresiei logistice din modelul 3

		B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	IL-6	24,323	562,356	,002	1	,966	36592705204,665	,000	.
	Constant	-366,635	8441,623	,002	1	,965	,000		
a. Variable(s) entered on step 1: IL-6.									

Anexa 86. Coeficienții după bootstrapping ai predictorilor din ecuația regresiei logistice din modelul 3

		B	Bootstrap ^a				
			Bias	Std. Error	Sig. (2-tailed)	95% Confidence Interval	
						Lower	Upper
Step 1	IL-6	24,323	-7,653	7,866	,136	5,067	26,641
	Constant	-366,635	113,633	115,573	,072	-401,753	-86,287
a. Unless otherwise noted, bootstrap results are based on 1000 bootstrap samples							

Anexa 87. Coeficienții după bootstrapping ai predictorilor din ecuația regresiei logistice din modelul 2

		B	Bootstrap ^a				
			Bias	Std. Error	Sig. (2-tailed)	95% Confidence Interval	
						Lower	Upper
Step 1	HIF-1A	,013	,001	,004	,001	,009	,023
	Constant	-4,502	-,358	1,280	,001	-7,872	-3,034
a. Unless otherwise noted, bootstrap results are based on 1000 bootstrap samples							

Anexa 88. Statistica descriptivă pentru caracteristica pe loturi a evoluției sarcinii și a datelor examinărilor în ambele loturi ale cercetării

Evaluarea comparativă în funcție de diagnostic	Loturile cercetării											
	Lotul de control (fără preeclampsie)						Lotul de studiu (cu preeclampsie)					
	Minim Maxim	Media	Deviația Standard	Mediana	Percentila 25	Percentila 75	Minim Maxim	Media	Deviația Standard	Mediana	Percentila 25	Percentila 75
Diagnostic săptămâni	30, 39	33	3	33	31	36	29, 39	37	3	38	35	39
Valorile max. TA sistolice	100, 120	112	8	110	110	120	150, 220	168	15	160	160	180
Valorile max. TA diastolice	60, 80	65	5	60	60	70	90, 120	103	8	100	100	110
Hemoglobin	106, 140	120	9	120	112	128	75, 144	114	15	115	107	123
Trombocite	195, 320	267	33	273	245	289	122, 329	208	47	210	173	236
Timpul de protrombină	86, 112	104	6	106	102	109	79, 127	104	10	104	101	110
Fibrinogen	3.40, 4.50	4.01	.26	4.05	3.80	4.20	3.10, 7.80	4.20	.75	4.10	3.90	4.30
Proteina în urină	.000, .000	.000	.000	.000	.000	.000	.033, 2.310	.770	.464	.841	.355	.990
ALAT	12.0, 40.0	26.0	8.3	27.0	18.0	32.0	7.7, 173.0	30.1	30.3	20.0	15.8	30.0
ASAT	11.0, 41.0	25.7	8.3	25.0	19.0	32.0	11.0, 142.0	30.4	26.0	22.0	17.0	34.5
Bilirubina totală	5.0, 9.0	7.1	1.4	7.5	6.0	8.0	5.0, 21.0	8.4	3.3	8.0	6.0	9.5
Fosfataza alcalină	179, 179	179	.	179	179	179	94, 316	174	57	163	142	211
LDH	220, 390	294	63	278	254	342	64, 680	490	109	467	430	541
GGTP	12.0, 24.0	17.9	5.1	20.0	12.0	21.5	8.0, 27.0	18.2	4.7	19.0	16.0	21.0
HIF-1A	78.1, 708.2	213.7	117.4	182.2	161.1	222.2	151.8, 985.1	601.1	199.6	647.0	455.2	730.5
IL-6	4.12, 14.59	10.56	2.16	10.99	10.12	11.86	15.57, 104.71	35.00	18.41	28.23	24.30	37.61

Velocimetria Doppler_a. uterină dreaptă PI	.59, 1.85	.80	.19	.77	.70	.85	.61, 1.76	1.17	.27	1.18	.97	1.38
Velocimetria Doppler_a. uterină dreaptă RI	.40, .78	.51	.08	.51	.44	.56	.44, .86	.67	.08	.68	.62	.71
Velocimetria Doppler_a. uterină dreaptă S/D	1.70, 2.70	2.05	.19	2.06	1.92	2.10	1.77, 4.07	2.84	.52	2.83	2.41	3.09
Velocimetrie Doppler_a. uterină stângă PI	.68, 1.20	.91	.11	.90	.83	.96	.82, 1.86	1.31	.29	1.32	1.10	1.49
Velocimetrie Doppler_a. uterină stângă RI	.44, .79	.61	.08	.61	.54	.67	.51, .94	.75	.08	.73	.71	.81
Velocimetrie Doppler_a. uterină stângă S/D	2.01, 2.90	2.37	.26	2.30	2.10	2.55	2.03, 4.30	3.08	.49	2.96	2.84	3.26
Velocimetrie Doppler_a. ombilicală PI	.76, 1.60	1.00	.18	.95	.87	1.15	.62, 1.82	1.08	.32	1.00	.86	1.34
Velocimetrie Doppler_a. ombilicală RI	.60, 0.90	.71	.09	.70	.63	.79	.46, 1.00	.71	.13	.69	.61	.82
Velocimetrie Doppler_a. ombilicală S/D	2.10, 3.20	2.66	.27	2.70	2.40	2.80	1.95, 4.59	2.90	.61	2.81	2.50	3.07

Anexa 89. Formular de chestionar pentru analiza pacientelor

Chestionar No ____

Data: _____

Diagnosticul stabilit: _____

Nr.	Compartiment	Cod răspuns	
	Date personale		
1	Nr. fișei medicale		
2	Vârsta		
3	Mediul de trai	Rural	1
		Urban	2
4	Starea civilă	Căsătorită	1
		Celibatară	2
5	Studii	Primare	1
		Medii	2
		Superioare	3
6	Activitate	Fizică	1
		Intelectuală	2
7	Condiții de trai	Favorabile	1
		Nefavorabile	2
8	IMC		
9	Fumat	Da	1
		Nu	2
10	Consum de alcool	Da	1
		Nu	2
11	Tipul internării	Urgent	1
		Programat	2
		De sine stătător	3
	Antecedente obstetricale-ginecologice		
12	Menarha	ani	
13	Ciclul menstrual	Regulat	1
		Neregulat	2

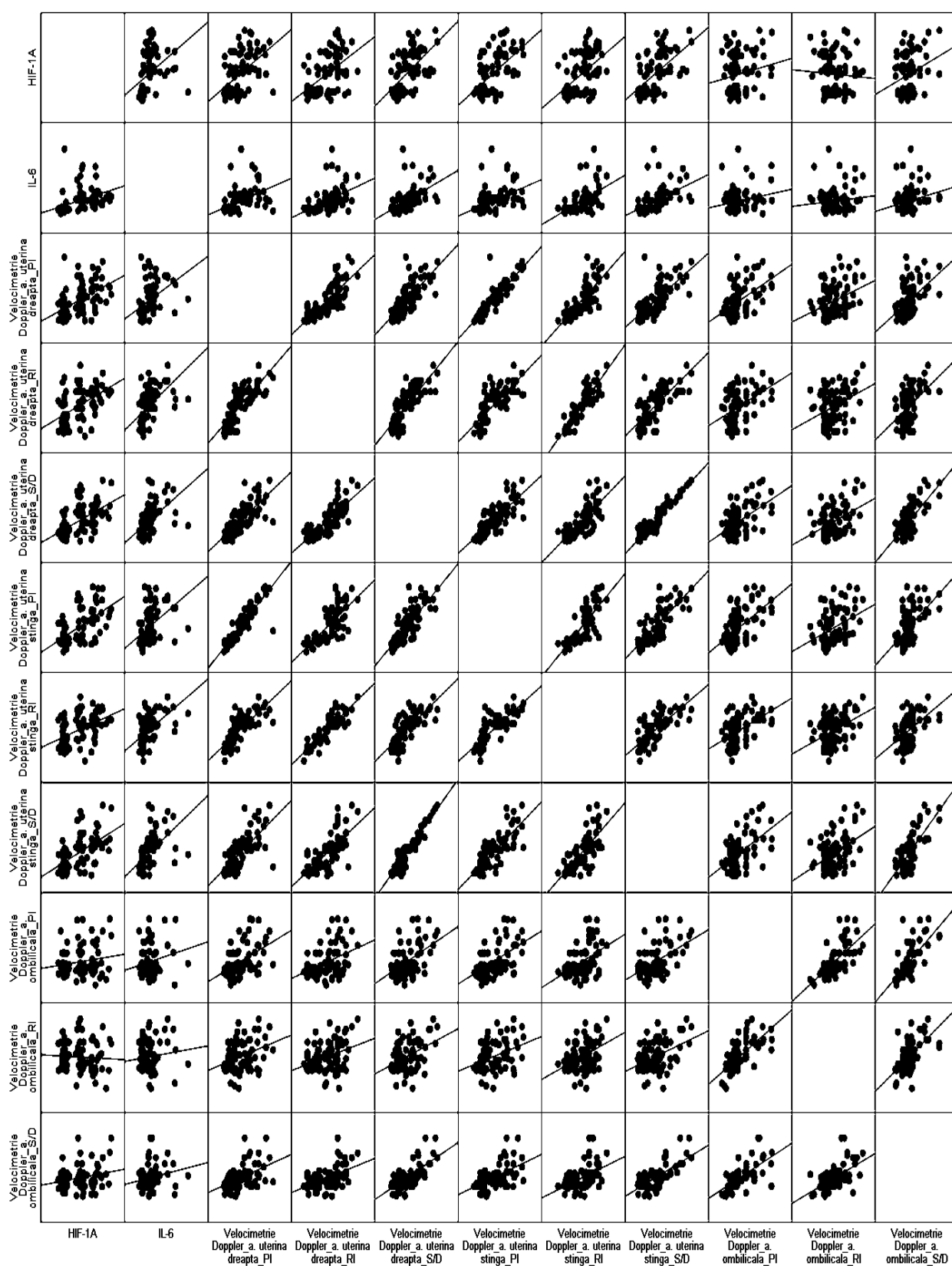
14	Paritatea	Primară	1
		Secundară	2
		Multiplă	3
15	Metode contraceptive	DIU	1
		COC	2
		Depo	3
		Altele	4
16	Avort spontan	Da	1
		Nu	2
17	Avort medical	Da	1
		Nu	2
18	Sarcină stagnată	Da	1
		Nu	2
19	Nașteri premature	Da	1
		Nu	2
20	Decese antenatale	Da	1
		Nu	2
21	Intervenții ginecologice în anamneză	Da	1
		Nu	2
22	Operație cezariană în anamneză	Da	1
		Nu	2
23	Complicații în sarcinile precedente	Hemoragii postpartum	1
		Moartea antenatală a fătului	2
		Restricție de creștere intrauterină	3
		Hipertensiune arterială indusă de sarcină	4
		Preeclampsie/eclampsie	5
		Alte complicații	6
		Sarcină fără complicații	7
	Sarcină prezentă		

24	Termenul sarcinii la momentul internării		
25	Modul concepției	Natural	1
		Inducerea ovulației	2
		FIV	3
26	Sarcină monofetală	Da	1
		Nu	2
27	Sarcină multiplă	Da	1
		Nu	2
28	Adaos ponderal patologic	Da	1
		Nu	2
29	Valorile maxime ale TA înregistrate pe parcursul sarcinii prezente		
30	Prezența HTA până la momentul internării	Da	1
		Nu	2
31	RCIU pe parcursul sarcinii	Da	1
		Nu	2
32	Iminență de naștere prematură	Da	1
		Nu	2
33	Prezența edemelor	Da	1
		Nu	2
34	Cefalee	Da	1
		Nu	2
35	Dureri epigastrice	Da	1
		Nu	2
36	Greață / Vome	Da	1
		Nu	2
37	Deregări vizuale	Da	1
		Nu	2
38	Velocimetrie Doppler		
39	Tipul nașterii	Prin căile naturale	1
		Operație cezariană	2
	Antecedente patologice		
40	Afecțiuni ale sistemului nervos	Da	1
		Nu	2

41	Afecțiuni ale sistemului respirator	Da	1
		Nu	2
42	Afecțiuni ale sistemului digestiv	Da	1
		Nu	2
43	Afecțiuni hepatice	Da	1
		Nu	2
44	Afecțiuni ale sistemului cardiovascular	Da	1
		Nu	2
45	Afecțiuni ale sistemului renal	Da	1
		Nu	2
46	Afecțiuni endocrine	Da	1
		Nu	2
47	Patologie oculară	Da	1
		Nu	2
48	Reacții alergice	Da	1
		Nu	2
49	Trombofilii dobândite și ereditare	Da	1
		Nu	2
50	Boala varicoasă	Da	1
		Nu	2
	Investigații paraclinice		
51	Hemoglobina		
52	Trombocitele		
53	Timpul de protrombină		
54	Fibrinogen		
55	Nivelul proteinei în urină		
56	Nivelul Alanin-aminotransferazei (ALT)		
57	Nivelul Aspartat-aminotransferazei (AST)		
58	Bilirubina totală		
59	Fosfataza alcalină		

60	Lactatohidrogenaza (LDH)		
61	Glutamiltranspeptidaza (GGTP)		
62	Factorul inducibil al hipoxiei (HIF 1 A)		
63	Interleukina 6 (IL-6)		
	Date despre nou-născut		
64	Scor Apgar la 1 minut (primul făt)		
	Scor Apgar la 1 minut (al 2-lea făt)		
65	Scor Apgar la 5 minute (primul făt)		
	Scor Apgar la 5 minute (al 2-lea făt)		
66	Sexul nou-născutului	Feminin	1
		Masculin	2
67	Masa fătului la naștere		
68	RCIU	Da	1
		Nu	2
69	Deces antenatal	Da	1
		Nu	2
70	Deces intranatal	Da	1
		Nu	2
71	Deces neonatal	Da	1
		Nu	2
72	Externat la domiciliu	Da	1
		Nu	2
73	Transferat la etapa II sau III	Da	1
		Nu	2
74	Morbiditate prezentă	Da	1
		Nu	2

Anexa 90. Matricea corelațională între HIF-1a, IL-6 și indicatorii de velocimetrie



LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE

Manual:

1. Friptu V., Marian-Pavlenko A., Catrinici R., **Oleinic V.** ș.a. Asistența preconcepțională. În: *Manualul „Obstetrică”*. Chișinău: ÎS FEP „Tipografia Centrală”, 2023, cap. II. 4. 59 p. ISBN 978-5-88554-203-6.

Articole în reviste științifice naționale acreditate:

articole în reviste de categoria B

2. Friptu V., **Oleinic V.** Rolul factorilor inductibili de hipoxie în diagnosticul precoce al preeclampsiei. În: *Buletin de perinatologie*. 2021; 3(92): 8-11. ISSN 1810-5289.
3. **Oleinic V.** Metode contemporane de screening și prevenire a preeclampsiei în primul trimestru de sarcină. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2020; 1(83): 43-47. ISSN 1729-8687 / ISSN 2587-3873.
4. Friptu V., **Oleinic V.** Sugestii în diagnosticul precoce al preeclampsiei. În: *Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”*. 2020; 1(56): 67-70. ISSN 1857-0461 / ISSN 2587-3687.
5. **Oleinic V.** Factorii de risc predictivi pentru preeclampsie în trimestrul trei de sarcină. În: *Arta Medica*. 2024;93(4):4-8.
6. **Oleinic V.** Rolul ecografiei Doppler al arterelor uterine în predicția preeclampsiei. În: *Arta Medica*. 2024;93(4):28-32.

Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale

7. **Oleinic V.**, Friptu V., Tofan-Scutaru L. Biomarkerii albuminei ischemic modificate și autoanticorpii împotriva receptorului tip 1 angiotensinei II în predicția preeclampsiei. În: *Materialele Congresului consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*. Chișinău; 2020, 2(53), p. 610.
8. **Oleinic V.**, Friptu V. New biomarker for risk determination of the appearance of preeclampsia. In: *The materials of the congress the 37th Balkan Medical Week “Perspectives of the Balkan Medicine in the Post COVID-19 Era” & The 8th Congress on Urology, Dialysis and Kidney Transplant from the Republic of Moldova with International Participation “New Horizons In Urology”*. Chișinău; 2023, p. 181.

9. **Oleinic V.**, Friptu V. Analysis of essential risk factors in the occurrence of preeclampsia. In: *The materials of the congress the 37th Balkan Medical Week "Perspectives of the Balkan Medicine in the Post COVID-19 Era" & The 8th Congress on Urology, Dialysis and Kidney Transplant from the Republic of Moldova with International Participation "New Horizons In Urology". Chișinău; 2023, p. 182.*
10. **Oleinic V.** Rolul ecografiei Doppler a arterelor uterine în prezicerea preeclampsiei în primul trimestru de sarcină. În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. Chișinău; 2023; 10(3), p. 618.
Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții
11. **Oleinic V.**, Friptu V. Rolul indicelui de pulsilitate a arterelor uterine în prezicerea preeclampsiei. Certificat de inovator. Nr. 6133. 25. 09. 2023.
12. **Oleinic V.**, Friptu V. Rolul biomarkerilor HIF-1a și IL-6 în prezicerea preeclampsiei. Certificat de inovator. Nr. 6135. 26. 09. 2023.
13. **Oleinic V.**, Friptu V. Stabilirea algoritmului de conduită pentru gravidele cu preeclampsie în trimestrul trei de sarcină. Certificat de inovator. Nr. 6136. 26. 09. 2023.
14. **Oleinic V.**, Friptu V. Elaborarea chestionarului pentru studii clinice „Patologia gravidității și urgențe obstetrice”. Nr. 6137. 26. 09. 2023.

Acte de implementare

15. **Oleinic V.**, Friptu V. Rolul indicelui de pulsilitate a arterelor uterine în prezicerea preeclampsiei. Act de implementare nr. 164 din 25. 09. 2023.
16. **Oleinic V.**, Friptu V. Rolul biomarkerilor HIF-1a și IL-6 în prezicerea preeclampsiei. Act de implementare nr. 165 din 26. 09. 2023.
17. **Oleinic V.**, Friptu V. Stabilirea algoritmului de conduită pentru gravidele cu preeclampsie în trimestrul trei de sarcină. Act de implementare nr. 166 din 26. 09. 2023.
18. **Oleinic V.**, Friptu V. Elaborarea chestionarului pentru studii clinice „Patologia gravidității și urgențe obstetrice”. Act de implementare nr. 167 din 26. 09. 2023.

Diplomă cu medalie de aur

19. Valentin Friptu, Angela Marian-Pavlenko, Rodica Catrinici, **Vera Oleinic** ș.a. Pentru manualul „Obstetrică”. **Diplomă cu Medalia de Aur**, Expoziția Internațională de Inovație și Transfer Tehnologic „*Excellent Idea-2023*”, ediția a II-a, 19-21 septembrie 2023, Chișinău.

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Oleinic Vera

Semnătura



Data

2. 05. 2025.

**Participări cu comunicări la foruri științifice:
naționale**

20. **Oleinic V.**, Friptu V. Rolul ecografiei Doppler a arterelor uterine în prezicerea preeclampsiei în primul trimestru de sarcină. *Conferința științifică anuală în cadrul Zilelor USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 18-23 octombrie 2023.

**Participări cu postere la foruri științifice:
 internaționale**

21. **Oleinic V.**, Friptu V. Rolul corelației între IL-6 și indicii Doppler ai arterelor uterine în predicția preeclampsiei. *Conferința Zilele Spitalului „Elena Doamna”*. Iași, România, 21-23 Septembrie 2023.

naționale

22. **Oleinic V.**, Friptu V., Tofan-Scutaru L. Biomarkerii albuminei ischemic modificate și autoanticorpii împotriva receptorului tip 1 angiotensinei II în predicția preeclampsiei. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*. Chișinău, 21-23 octombrie 2020.

CV autorului

Nume / Prenume	Oleinic Vera 
Adresa	R. Moldova mun. Chișinău Ghidighici, strada Tineretului 12
Tel/fax	069099090
e-mail	vera.oleinic@mail.ru
Sex	Feminin
Data nașterii	18 decembrie 1988
Naționalitatea	moldoveancă
Locul de muncă	medic obstetrician - ginecolog, Clinica Sancos
Perioada	2014 – 2018
Funcția și postul ocupat	medic-rezident obstetrician - ginecolog IMSP SCM nr. 1
Perioada	2018 – prezent
Calificarea	Student-doctorand
Perioada	2008 – 2014
Calificarea/ diploma obținută	Medic diploma nr. 514210014728 din 17.06.2014
Specialitatea	• Medicina Generală
Numele și tipul instituției de învățământ	USMF „Nicolae Testemitanu”

Aptitudini și competențe personale					
Limba maternă	Română				
Autoevaluare	Întelegere		Vorbire		Scriere
Nivel european (*)	Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	Exprimare scrisă
Rusa	C2	C2	C2	C2	C2
Franceza	B1	B1	B1	A2	A2
Engleza	B1	B1	B1	B1	B1

Publicații științifice: au fost publicate 9 lucrări științifice la tema tezei.

